

Université Paris-VI

Virologie

DCEM1

2006 - 2007

Jean-Marie Huraux
Avec la participation de Henri Agut, Anne-Marie Fillet
Vincent Calvez, Vincent Thibault, Agnès Gautheret-Dejean
Anne-Geneviève Marcelin, Claire Deback

Mise à jour : 5 février 2008


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Sommaire


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE



faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Introduction

1 Introduction générale et buts de l'enseignement de la virologie en DCEM1

Les objectifs nationaux de l'enseignement de la virologie au cours des études médicales vous sont donnés plus loin. C'est tout au long de votre cursus qu'ils vous seront présentés.
Le but de ce **cours** en **DCEM 1**, et des **TP** qui suivront, est de donner aux **futurs Médecins que vous serez**, quelle que soit votre mode d'activité, les notions de virologie essentielles à la **pratique courante** de la médecine, **diagnostic, traitement** curatif et **prévention**.
Sont examinés les **principaux virus ou familles** de virus pathogènes pour l'homme. L'étude de leur **structure** et de leur **réplication** est centrée sur les éléments importants pour la transmission de l'infection et pour la compréhension des tests diagnostiques, et sur les cibles de la chimiothérapie. L'étude du **trajet de l'infection** dans l'organisme (notion de porte d'entrée, d'organe-cible) explique le déroulement des signes cliniques, les possibilités d'intervention immunologiques dans les infections à incubation longue. Lors de l'étude des différents virus pathogènes pour l'homme, l'accent est mis sur les **formes fréquentes** (éventuellement bénignes) et les **formes graves**, sur les problèmes de **santé publique**, en France et dans le Monde (au-delà de la Pitié-Salpêtrière, nombril de la Virologie). Sont expliquées les grandes lignes du **calendrier vaccinal**, remis à jour annuellement par la Direction Générale de la Santé.
L'équipe médicale enseignante comporte trois Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH), Henri AGUT, Vincent CALVEZ et Jean-Marie HURAUX, un Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier (MCU-PH), Anne-Geneviève MARCELIN, et deux Assistants hospitalo-universitaires (AHU), David BOUTOLLEAU et Claire DEBACK. Un Praticien hospitalier, Vincent THIBAULT, contribue également à votre enseignement (dans le domaine des virus des hépatites). Il en va de même d'Agnès GAUTHERET-DEJEAN, MCU en faculté de Pharmacie à Paris V.
L'enseignement magistral comporte 12 heures de cours. **L'enseignement pratique** comporte 4 séances de TP et ED, obligatoires, organisées par binômes. Son but est de vous permettre de comprendre les principales démarches du diagnostic virologique en pratique médicale courante, où vous serez inévitablement prescripteurs. Il importe que vous respectiez et fassiez respecter les bonnes pratiques d'hygiène et que vos vaccinations soient à jour.
Le **polycopié** n'est pas à apprendre par cœur. Amoureusement remis à jour chaque année, c'est un **document de base** pour qui voudrait **vérifier** des notions vues lors de cours, **approfondir** un problème, **préparer** les questions d'examen. Les passages en petits caractères sont réservés aux passionné(e)s de virologie. Les questions d'examen (cf liste plus loin) portent sur le cours, les ED et les TP.
Celles ou ceux d'entre vous qui souhaiteraient avoir une formation réelle à la pratique du diagnostic virologique et à la recherche en Virologie sont invités, au delà de ce cours de base de Virologie en DCEM-1, à prendre dans quelques années **un poste d'Interne en Virologie** dans notre labora-

toire. Nous nous y intéressons particulièrement au **HIV**, aux **virus des hépatites**, aux **herpèsvirus** et autres virus responsables **d'infections opportunistes** chez les sujets immunodéprimés de toute cause (SIDA, mais aussi greffes, chimiothérapie anti-cancéreuse). Pour tous ces virus, nous étudions les **traitements antiviraux** et les phénomènes de résistance qu'ils engendrent.
Une **visite guidée du laboratoire** de Virologie du CERVI où travaillent 60 personnes peut être organisée pour les Étudiants qui voudraient en savoir ou en voir davantage.

Téléphones	Pr Henri AGUT	01 42 17 74 01
	Pr Vincent CALVEZ	01 42 17 74 16
	Pr Jean-Marie HURAUX	01 40 77 97 41
	Dr Anne-Geneviève MARCELIN	01 42 17 75 14
	Dr Claire DEBACK	01 42 17 74 02
	Dr David BOUTOLLEAU	01 42 17 74 02
	Dr Vincent THIBAULT	01 42 17 74 26
	Dr Agnès GAUTHERET-DEJEAN	01 42 17 74 27

Dix **livres** récents traitant de Virologie médicale, en langue française. Chronologiquement :

— Les **Virus transmissibles par le sang**. JJ Lefrère, John Libbey Eurotext, 1996.
— **Virologie moléculaire médicale**. JM Seigneurin et P Morand, Technique et Documentation Lavoisier, 1997.
— Les **herpesvirus humains**. V Maréchal, M Segondy, JC Nicolas, Collection Option/Bio, Elsevier, 1999.
— Les **virus transmissibles de la mère à l'enfant**. F Denis, Collection Médecine-Sciences. Editions John Libbey Eurotext, 1999.
— **Œil et virus**. H Offret, Masson, 2000.
— La traduction française de **Human virology**, L Collier, J Oxford, 2000, par V Joly, Médecine-Sciences. Editions Flammarion, 2004.
— **Le Dictionnaire de Virologie**. Henri Agut. Editions Phase 5, 2002.
— **Virologie médicale**. Collection Azay. A. Mammette. Presses universitaires de Lyon, 2002.
— ***Last*** (en 2003) ***but not least*** **: Traité de Virologie médicale**. Coordonnateurs : Jean-Marie Huraux, Jean-Claude Nicolas, Henri Agut, Hélène Peigue-Lafeuille,. Editions ESTEM De Boeck, 2003. Si vous n'avez pas les moyens de vous l'offrir, plutôt que de le voler, vous pouvez le consulter à la bibliothèque de notre Faculté qui en possède plusieurs exemplaires.
— **Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH**. P. Yény. Médecine-Sciences. Editions Flammarion, 2006. Remise à jour tous les un ou deux ans.

Pour vous cultiver, avec ce que vous a laissé de neurones le cruel concours de PCEM1 :

— par Claude Chastel, « Histoire des virus, de la variole au Sida », Editions Boubée, 1992
— et « Virus émergents : vers de nouvelles pandémies ? », Editions Vuibert/Adapt-SNES
— la revue « Virologie », seule revue en langue française entièrement consacrée à la virologie.

Si vous devez bientôt rédiger un mémoire, consultez mes « conseils aux jeunes écrivains », sur le site de notre Faculté, sur l'intranet de notre Groupe Hospitalier, ou dans la lettre de l'infectiologue, n°5 de septembre/octobre 2006 « Faut-il publier en français, et comment ? Réflexions d'un

ancien », ou lisez aussi le livre de M. Huguier et H Maisonneuve « La rédaction médicale, de la thèse à l'article original. La communication orale » Editions Doin. Pour apprendre à vous exprimer clairement, et reconnaître sans perte de temps les articles qui ne méritent pas d'être lus.
Vous avez de nombreux **sites** concernant la virologie médicale sur http://www.

microbes-edu.org		
invs.sante.fr (institut de veille sanitaire)	sante.gouv.fr	pasteur.fr
anaes.fr (conférences de consensus)	eurosurveillance.org	who.int/fr/ (l'OMS)
hc-sc.gc.ca/francais (site du Canada)	cdc.gov/ncidod/ (les CDC)	hivandhepatitis.com
cdc.gov/mmwr (le célèbre morbidity mortality weekly report)		unaids.org (ONUSIDA)
virology.net (images de virus)	cochrane.org (l'*evidence based medicine*)	
ihmf.org (forum sur les herpèsvirus)	medscape.com/infectiousdiseaseshome	

Vous trouverez une fiche d'évaluation de l'enseignement en fin de polycopié, à remplir et remettre à vos Enseignants en fin de TP-ED.

2 Conseils du Pr J.M. Huraux aux Étudiants pour les examens

assortis d'une modeste contribution à l'amélioration de leur anglais scientifique.

— Prenez le temps de bien lire l'énoncé des questions, pour éviter de répondre hors sujet. *Take time to read the questions carefully, so that you won't answer out of context.*

— Soignez la présentation, l'enseignant n'ayant pas mission de déchiffrer les copies illisibles ou de reconstituer un exposé non structuré. Exprimez-vous de façon logique, claire et simple, afin que je n'aie pas à me prendre la tête pour comprendre votre réponse, de même que plus tard vos patients devront comprendre sans difficultés vos explications sur leurs examens, leur diagnostic, leur traitement. *Write neatly. The professor's duty is not to decipher your scrawll or to rewrite a loosely-structured assay. Express yourself clearly, logically and simply so that I won't have any trouble understanding you. In the same way, your future patients should be able to understand your explanations of their tests, diagnosis and treatment easily.*

— Evitez la régurgitation d'un flot de résidus mnésiques mal digérés, au milieu desquels l'enseignant devrait trier ce qui vous vaudrait la meilleure note. Sachez que je ne corrige pas à la grille. *Avoid verbal diarrhea so that the professor doesn't have to fish for your meaning. I don't correct by the key words alone.*

— Un enseignant qui se respecte ne peut avoir la moindre indulgence en cas de fraude. L'étudiant pris en fraude verrait immédiatement lever l'anonymat de sa copie, pour commencer. *No self-respecting professor tolerates cheating. The paper of any student caught cheating will no lon-*

ger be anonymous, to begin with.

— Si vous séchez, contentez-vous d'exposer clairement le peu que vous savez, mais ne baratinez pas. Comportez-vous à l'égard de l'enseignant comme vous le ferez plus tard comme médecin à l'égard d'un malade vous posant un problème qui vous dépasse. *Don't try to fake it if you don't know the subject thoroughly. Just say the little you do know. Behave with the professor exactly as you would later as a physician with a patient who has a problem which is beyond you.*

— Ne rendez pas copie blanche : je ne pourrais remonter votre note, même d'un demi-point, quand bien même j'y serais invité par les autres membres du jury de DCEM-1, reconnaissant en vous, malgré votre nullité crasse en virologie, le futur prix Nobel de notre Faculté. Ainsi, dites en quelques mots le peu que vous savez sur la question. *Don't hand in a blank copy because I wouldn't be able to give you a better mark, even a half-point more, even if I were asked to by the other members of the jury. You can't away with this even if they see in you a futur Nobel prize winner despite your notorious incompetence in the virological field. Just say in a few words the little you know about the subject.*

— Si vous êtes pris(e) par le temps, rappelez-vous qu'un tableau ou un schéma bien faits sont plus informatifs et généralement plus exacts qu'un texte rédigé à la hâte. *If you are short of time, don't forget that a well-drawn table or graph is always more informative than a hastily-written text.*

— Rien ne m'interdit de poser la même question à un an d'intervalle : même question ne signifie pas même réponse, tant la virologie progresse. *There is no reason I shouldn't ask the same question two years in a row : because of the fantastic pace of virology, the same question doesn't necessarily mean the same answer.*

— Le but de l'examen est de vérifier que vous ferez des praticiens dignes de confiance (« suffisamment bons »). *The aim of the exam is to make sure you become doctors worthy of confidence (« good enough »).*

3 Objectifs de l'enseignement de virologie aux étudiants en médecine

Pour la virologie, les objectifs ont été préparés par Jean-Marie Huraux, Paul Dény, Hélène Peigue-Lafeuille, Jean-Marie Seigneurin, Pierre Wattré et examinés à la réunion du groupe AZAY à Limoges, le 11/09/01. Les avis d'Anne-Marie Magnier et Philippe Cornet, du département de médecine générale de la faculté Pitié-Salpêtrière, ont également été très précieux.
Les objectifs d'enseignement sont classés en trois catégories.

1. Objectifs d'enseignement de **virologie générale**. Ils concernent d'une part la structure des virus, leur multiplication, leurs relations avec l'hôte au niveau de la cellule, de l'organisme, des populations. Ils concernent d'autre part les **conséquences** générales de ces éléments de virologie fondamentale pour le diagnostic, le traitement, et la prévention des infections virales, et cela au niveau individuel et au niveau collectif.
2. Objectifs d'enseignement **particuliers aux différents virus** d'intérêt médical.

3. Objectifs d'enseignement de **virologie pratique** nécessaire à certaines **démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives**.

Ces objectifs se conforment au **programme officiel du nouveau concours de l'internat 2004**. Ils entrent pour la majorité d'entre eux dans le cadre des **maladies infectieuses et tropicales** conformément au programme du **module 7** « *Santé et environnement - maladies transmissibles* ». Certains objectifs correspondent à **d'autres modules** de cette réforme : au module 1 « *Apprentissage de l'exercice médical* », au module 2 « *De la conception à la naissance* », au module 3 « *Maturation et vulnérabilité* », au module 8 « *Immunopathologie-réaction inflammatoire* », au module 10 « *Cancérologie-oncohématologie* », au module 11 « *Synthèse clinique et thérapeutique* ». Enfin d'autres entrent dans le cadre des deuxième et troisième partie de cette réforme : « *Maladies et grands syndromes* » et « *Orientation diagnostique devant* ».
Les objectifs pédagogiques ont été classés, à titre indicatif, en rang A, B ou C :

— **Rang A** : leur méconnaissance engage le **pronostic vital** du patient ou peut lui laisser des **séquelles invalidantes** définitives.
— **Rang B** : objectifs de connaissance ou de savoir faire, sans conséquence vitale immédiate, mais dont les situations sont **parfois graves ou fréquemment** rencontrées dans la pratique médicale.
— **Rang C** : objectifs de connaissance ou de savoir faire, sans conséquence vitale immédiate, mais qui sont **nécessaires à la compréhension** des problèmes rencontrés en virologie ou dont les situations sont **plus rarement rencontrées** dans la pratique médicale.

A la mention A, B ou C font suite celle(s) des 345 **questions officielles du nouveau programme de l'internat 2004**.
Ces objectifs ne sont pas assortis d'horaires d'enseignement de bactériologie de virologie et d'hygiène hospitalière dans une année particulière du cursus médical. En effet, l'atteinte de ces objectifs mobilise bactériologistes, virologistes et cliniciens de diverses disciplines selon des modalités de collaboration et des techniques pédagogiques propres à chaque CHU, et cela tout au long du cursus médical.

3.1 Objectifs généraux

1.1. Connaître la **définition** des virus, des viroïdes et des ATNC, et les critères de classification des virus (C).
1.2. Connaître les étapes du cycle de **réplication** des virus, et expliquer les possibilités qu'elles offrent de **chimiothérapie** antivirale selon les différents types de cycle de réplication (B).
1.3. Connaître les différences entre **virus nus** et **virus à enveloppe** en termes de résistance aux conditions physico-chimiques et de modes de **transmission** de l'infection (B). **73, 75, 91**
1.4. Connaître les mécanismes des **variations génétiques** des virus et leurs **conséquences** sur l'épidémiologie, le traitement et la prévention des infections virales (C).
1.5. Connaître les différents **modes d'interaction virus-cellule** hôte : infection lytique, infection tempérée, transformation (C). **138**
1.6. Connaître les différents modes **d'oncogenèse virale**, et les expliquer à l'aide d'exemples (C). **138**

1.7. Connaître et expliquer à l'aide d'exemples les différents modes de **diffusion des virus dans l'organisme**, la distinction entre porte d'entrée et organe-cible, infection virale localisée et infection virale généralisée (C).
1.8. Connaître les **moyens de défense** spécifiques et non spécifiques de l'organisme contre les infections virales et les mécanismes **d'échappement** des virus à ces moyens de défense (C). **76, 127**
1.9. Connaître les différents **modes évolutifs** des infections virales : infections aiguës, infections latentes, infections chroniques (C).
1.10. Connaître le rôle des virus dans les **phénomènes immunopathologiques** (C) **116**
1.11. Connaître les **règles générales du diagnostic virologique** au laboratoire : indications, principe des différentes techniques, interprétation des résultats (A). **2, 4**
1.12. Connaître les règles **pratiques des prélèvements** virologiques : nature, mise en œuvre, conditions de transport, renseignements à fournir au laboratoire (A). **2, 127**
1.13. Connaître les différentes **classes d'antiviraux**, leur mode d'action et leurs limites (B).
1.14. Connaître les examens virologiques à mettre en œuvre par le clinicien pour le suivi d'un traitement et la caractérisation des **mutants résistants** (B).
1.15. Connaître les différents types de vaccins antiviraux, vaccins inactivés, vaccins atténués, vaccins de génie génétique, leurs avantages et inconvénients (B). **76**
1.16. Connaître les bases virologiques du **calendrier vaccinal** en France pour la population générale et pour les personnes exposées à des risques particuliers, professionnels et touristiques notamment (B). **76, 107, 108**
1.17. Connaître les principes de **l'épidémiologie et de l'écologie virales**, les méthodes d'étude de la traçabilité virale et les moyens virologiques de contrôle des épidémies (B). **75, 91**
1.18. Connaître les principes de la **thérapie génique** par vecteurs viraux et du suivi virologique des patients en bénéficiant (C).

3.2 Objectifs particuliers aux différents virus d'intérêt médical

2.1. *Herpesviridae*

Généralités

2.1.1. Connaître le schéma général de la **structure** du virion, de l'organisation génomique et de la **réplication** des herpesvirus humains (C).
2.1.2. Connaître les particularités de la **physiopathologie** (tropisme cellulaire, organes-cibles, siège de l'infection latente), de la **transmission**, et de **l'épidémiologie** des différents herpesvirus humains (B). **91, 127**

Herpes Simplex virus (HSV)

2.1.3. Connaître les manifestations **cliniques de l'herpès** chez le sujet sain aux différents âges de la vie et chez le sujet aux défenses amoindries, les indications, et la mise en œuvre par le clinicien des différents **examens virologiques** utiles et des **traitements** antiviraux disponibles (B). **4,**

84, 94
2.1.4. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **méningo-encéphalite herpétique, d'herpès néonatal, d'eczéma herpétisé** (A). **84, 96, 184, 190, 199, 285**
2.1.5. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion **d'herpès oculaire** (A). **212**
2.1.6. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion **d'herpès génital** (B). **88, 89, 343**
2.1.7. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **gingivostomatite herpétique** (B). **256, 343**
2.1.8. Savoir prévenir et traiter **l'herpès cutanéomuqueux progressif** des sujets immunodéprimés (B). **88, 89, 181, 127, 343**
2.1.9. Connaître les mesures de **prévention de l'herpès néonatal**, et savoir les expliquer aux personnes concernées (A). **16, 20, 23, 84, 88, 89, 343**

Virus de la varicelle et du zona (VZV)

2.1.10. Connaître la **physiopathologie** et les différentes manifestations **cliniques** de l'infection à **VZV** chez le sujet sain aux différents âges de la vie et chez le sujet aux défenses amoindries, les indications et la mise en œuvre par le clinicien des différents **examens virologiques** utiles et des **traitements** antiviraux disponibles (B). **4, 84, 94, 96, 314, 326, 339**
2.1.11. Connaître les modalités du **traitement** et les mesures de **prévention** des **formes sévères d'infection à VZV** : varicelle néonatale, varicelle ou zona progressif du sujet immunodéprimé, encéphalite, pneumonie de l'adulte, zona ophtalmologique, algies post-zostériennes (A). **76, 84, 86, 91, 96, 127, 181, 339**
2.1.12. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas d'infection à VZV chez une femme enceinte (B). **20**.

Cytomégalovirus (CMV)

2.1.13. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, et les manifestations **cliniques** de l'infection à **CMV** aux différents âges de la vie, chez l'adulte sain et chez le sujet immunodéprimé, les indications des différents **examens virologiques** utiles et des **traitements** antiviraux disponibles (B). **4, 81, 83, 120, 127, 178, 203, 320, 334**
2.1.14. Connaître les mesures de **prévention des infections graves à CMV** des sujets immunodéprimés (B). **81, 86, 120, 127, 178, 181**
2.1.15. Savoir faire le diagnostic viral d'une **infection maternofœtale grave à CMV** et connaître les mesures de prévention disponibles (B). **20, 21**

Virus Epstein-Barr (EBV)

2.1.16. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** de l'infection à **EBV** aux différents âges de la vie, chez l'adulte sain et chez le sujet immunodéprimé, les indications des différents **examens virologiques** utiles et des **traitements** antiviraux disponibles (B). **4, 77, 83, 94, 96, 127, 164, 203, 291, 314, 316, 320, 330, 332, 334, 335**
2.1.17. Connaître les relations entre infection à **EBV**, mitogenèse et **oncogenèse** (C) **138**
2.1.18. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **mononucléose infectieuse** (B) **334**
2.1.19. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **lymphoprolifération à EBV**

chez un immunodéprimé (B) **85, 127, 144, 164**

Autres herpesvirus

2.1.20. Connaître les manifestations **cliniques** des infections à **HHV-6, 7 et 8** et les mesures thérapeutiques disponibles (C). **94, 127, 138, 139, 164, 190, 314**
2.1.21. Connaître les risques pour l'homme de l'infection à **herpesvirus simiæ** et la conduite à tenir en cas de **morsure** de singe (C). **96, 213**.

2.2. *Adenoviridae*

2.2.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** de l'infection à adénovirus aux différents âges de la vie, chez l'adulte sain et chez le sujet immunodéprimé, les indications des différents **examens virologiques** utiles et des **traitements** antiviraux disponibles (C). **4, 77, 81, 86, 91, 94, 127, 212, 314, 315**

2.3. *Papillomaviridae*

2.3.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** des infections à papillomavirus humains et leur rapport avec le **cancer du col** de l'utérus (B). **88, 89, 138, 139, 147, 149**
2.3.2. Connaître la place des **examens virologiques** utiles pour la surveillance des **dysplasies** du col de l'utérus (C). **4, 88, 139, 147**
2.3.3. Connaître les **bases du traitement** des papillomes humains et la **prévention du cancer du col utérin** (B). **76, 88, 89**

2.4. *Polyomaviridae*

2.4.1. Connaître les manifestations **cliniques** des infections à polymavirus humain JC et BK et savoir prescrire les **examens virologiques** nécessaires à leur diagnostic (C). **4, 127, 199, 315**

2.5. *Parvoviridae*

2.5.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** de l'infection à parvovirus B19, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** et du **traitement** (B). **4, 20, 94, 297, 307, 314**
2.5.2. Savoir faire le diagnostic viral d'une **infection maternofœtale grave** à parvovirus B19 et

connaître les mesures à prendre (C). **20, 297**

2.6. *Poxviridae*

2.6.1. Connaître l'histoire de **l'éradication de la variole** (C). **76**
2.6.2. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des **infections à poxvirus actuellement observables** et les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic** virologique et du **traitement** disponible, ainsi que la possibilité d'utiliser la **variole** comme agent de **bioterrorisme** (C) **4, 75, 149, 203, 314**.

2.7. *Picornaviridae*

2.7.1. Connaître le schéma général de la **structure** et de la **réplication** des entérovirus (C).
2.7.2. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des infections à entérovirus, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** et des mesures **thérapeutiques curatives** et **préventives** (B). **4, 73, 75, 77, 94, 96, 192, 265, 301, 314**
2.7.3. Connaître les bases virologiques de la **vaccination contre la poliomyélite**, le calendrier vaccinal en France et l'état actuel de la campagne d'éradication de la poliomyélite (B). **76**
2.7.4. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques**, l'évolution des infections à **HAV**, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** et du **traitement** (B). **4, 75, 83, 107, 203**
2.7.5. Connaître les bases virologiques du **vaccin contre l'hépatite A** et les recommandations de la DGS (C). **76, 107**
2.7.6. Connaître les manifestations **cliniques** des infections à **rhinovirus** (C), **226**

2.8. Rotavirus

2.8.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des infections à rotavirus, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique**, des mesures **thérapeutiques**, et de la **prévention** (B). **4, 73, 76, 91, 302, 345**

2.9. *Caliciviridae, Astroviridae*, et virus de l'hépatite E (HEV)

2.9.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des infections à calicivirus et astrovirus, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique**, des mesures **thérapeutiques**, et de la **prévention** (C). **4, 73, 302, 345**

2.9.2. Connaître les particularités **épidémiologiques** et **évolutives** des **hépatites E**, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** (B), **4, 17, 73, 83, 320**

2.10. *Myxoviridae* - virus influenza 82

2.10.1. Connaître le schéma général de la **structure** du virion, de l'organisation **génomique** et de la **réplication** des virus influenza (C).
2.10.2. Connaître les bases de la **variabilité génétique** des virus influenza et leurs **conséquences** sur la **taxonomie, l'épidémiologie**, la **politique vaccinale** (B), *1, 21*
2.10.3. Connaître la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** de la grippe simple et compliquée, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic** virologique (B). **4, 82, 86, 198**
2.10.4. Connaître la place des **antiviraux** dans le traitement curatif et préventif de la grippe (B) **82**
2.10.5. Connaître les bases virologiques de la **vaccination** et ses indications en fonction des informations fournies par les réseaux de surveillance de la grippe et les recommandations de la DGS (A) **76, 82, 108**

2.11. *Paramyxoviridae*

2.11.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des infections, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** et du **traitement** des infections à virus RS (A). **4, 86, 91, 198**
2.11.2. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** des infections, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic virologique** et du **traitement** des infections à virus parainfluenza, virus des oreillons, et virus de la rougeole (B). **4, 75, 86, 94, 96, 97, 268, 270, 314**
2.11.3. Connaître les bases virologiques de la **vaccination** contre la **rougeole** et les **oreillons**, le calendrier vaccinal en France et les recommandations de l'OMS pour les PED (B) **76**

2.12. *Coronaviridae*

2.12.1. Connaître le schéma général de la **structure** et les manifestations **cliniques** des coronavirus humains (C). **86, 181, 198**

2.13. *Rubivirus*



2.13.1. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** de l'infection à virus de la rubéole aux différents âges de la vie, les indications et la mise en œuvre par le clinicien par le clinicien des **examens virologiques** utiles et l'interprétation de leur résultat (B). **4, 20, 94, 291, 307, 314, 330, 335**
2.13.2. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion **d'exanthème** rubéolique chez une **femme enceinte** (A). **20, 314**
2.13.3. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **contage** rubéolique chez une **femme enceinte** (A). **20**
2.13.4. Connaître les bases virologiques de la **vaccination** contre la rubéole et savoir appliquer la politique vaccinale recommandable en France (B). **15, 16, 20, 76**

2.14. *Lyssavirus*

2.14.1. Connaître **l'épidémiologie** et la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** de la rage humaine et animale (B) **96, 101, 102, 107, 122**
2.14.2. Connaître les bases virologiques de la conduite à tenir en cas de **morsure** par animal suspect de rage et de la **vaccination antirabique**, et les recommandations de la DGS en France et de l'OMS pour les PED (A). **75, 76, 107, 213**

2.15. Virus transmis par athropodes, par rongeurs et virus des fièvres hémorragiques appartenant aux *Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae et Filoviridae*.

2.15.1. Connaître les bases structurales de la **classification** de ces virus et les caractères généraux de leur **épidémiologie** avec leurs risques d'**émergence**, les principales **maladies** qu'ils entraînent, leur **physiopathologie** et les **moyens** de **diagnostic**, de **traitement** et de **prévention** disponibles, (B). **4, 75, 76, 83, 86, 91, 96, 107, 192, 199, 200, 203, 307, 314, 320, 330, 339**
2.15.2. Connaître les deux **cycles** épidémiques de la **fièvre jaune**, la base virologique de la **vaccination** et les recommandations de la DGS (B). **75, 76, 107**
2.15.3. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** de la **dengue**, les indications et la mise en œuvre par le clinicien du **diagnostic** et du **traitement** (B). **107, 200, 330, 339**
2.15.4. Connaître **l'épidémiologie** et les manifestations **cliniques** des infections à *Hantavirus* (C). **86, 107, 339**
2.15.5. Connaître **l'épidémiologie** et les manifestations **cliniques** des infections à *Arenavirus* (C). **91, 96, 107, 339**
2.15.6. Connaître **l'épidémiologie**, les manifestations **cliniques** et la **prévention** des infections virus de l'encéphalite à tique. (C), **76, 96, 101**



2.16. *Hepacivirus* - Virus de l'hépatite C (HCV) 83

2.16.1. Connaître la **structure** du virion, son organisation **génomique**, son mode de **réplication**, le mécanisme des **mutations** (C).
2.16.2. Connaître **l'épidémiologie** du HCV en France et dans le monde (C). **45, 91, 101, 102, 109, 178, 181, 202**
2.16.3. Connaître la **physiopathologie** de l'infection, ses manifestations **cliniques**, ses **modes évolutifs** (B). **83, 138, 151, 186, 228, 320, 330, 335**
2.16.4. Connaître les bases virologiques des différents examens utilisés par le clinicien pour le **diagnostic** et le **traitement** de l'infection, leurs **indications** et leur **interprétation** (B). **4, 30, 83, 178, 320**
2.16.5. Connaître les **bases virologiques du traitement** des infections par HCV et de sa surveillance (B), **83**
2.16.6. Connaître les bases virologiques de la **prévention** de l'infection par HCV et savoir les appliquer (B). **45, 107, 108, 127, 139, 181, 178, 202**

2.17. *Hepadnaviridae* - Virus de l'hépatite B (HBV). Virus de l'hépatite Delta (HDV) 83

2.17.1. Connaître la **structure** du virion, son organisation **génomique**, son mode de **réplication**, le mécanisme des **mutations** (C).
2.17.2. Connaître **l'épidémiologie** de l'HBV en France et dans le monde (C). **20, 45, 91, 101, 107, 108, 202**
2.17.3. Connaître la **physiopathologie** de l'infection par HBV, ses manifestations **cliniques**, ses **modes évolutifs** (B). **20, 45, 83, 138, 151, 228, 320**
2.17.4. Connaître les bases virologiques des différents **examens** utilisés par le clinicien pour le **diagnostic** et le **traitement** de l'infection, leurs **indications** et leur **interprétation** (B). **4, 15, 16, 20, 30, 83, 178, 320**
2.17.5. Connaître les **bases virologiques du traitement** des infections par HBV et de sa surveillance (B), **83**
2.17.6. Connaître les bases virologiques de la **vaccination** contre l'HBV et savoir appliquer la politique de vaccination recommandable en **France** et connaître les principes de la prévention dans les pays en développement **PED** (B). **76, 91, 102, 107, 108, 139, 151**
2.17.7. Savoir appliquer la conduite à tenir en cas de suspicion de **contamination** par l'HBV (A). **91**
2.17.8. Savoir appliquer les mesures de **prévention** de l'infection par HBV (B). **15, 16, 20, 45, 75, 76, 91, 107, 108, 139, 178, 181, 202**
2.17.9. Connaître la **structure** et l'organisation génomique et la réplication de l'**HDV** (C)
2.17.10. Connaître l'épidémiologie, les manifestations **cliniques**, les modalités **évolutives** et le **diagnostic** virologique de l'infection par HDV (C). **4, 45, 320**



2.18. *Retroviridae*

Généralités

2.18.1. Connaître la **structure**, l'organisation génomique des rétrovirus et leur mode de **réplication** (C).
2.18.2. Connaître le principe des différents mécanismes de **cancérogenèse** par retrovirus animaux et humains (C). **138**

Virus de l'immunodéficience humaine (HIV) 85

2.18.3. Connaître la **structure** du virion, l'organisation **génomique**, les bases virologiques de la **variabilité** génétique et antigénique des **HIV** et ses conséquences (C).
2.18.4. Connaître l'épidémiologie, la **physiopathologie**, les manifestations **cliniques** et les **modes évolutifs** de l'infection par HIV (B). **20, 45, 77, 94, 96, 101, 147, 164, 199, 202, 203, 291, 295, 303, 314, 330, 334, 343**
2.18.5. Connaître les **cibles de la thérapeutique** antirétrovirale actuelle et les perspectives en exploration (B), **85**
2.18.6. Connaître les **bases virologiques** des différents **examens utilisés** pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des sujets infectés par HIV (B), **4**
2.18.7. Connaître leurs **indications**, leur **interprétation** dans les différentes **circonstances** de consultation : femme enceinte, suspicion de primo-infection, demande de dépistage, suspicion de SIDA, contrôle de traitement, échec thérapeutique (A). **4, 15, 16, 20, 30, 45, 75, 178**
2.18.8. Savoir appliquer la conduite à tenir en urgence en cas de suspicion de **contamination** par HIV (A). **101, 108, 202**
2.18.9. Connaître les bases virologiques de la politique de **prévention** de l'infection par HIV, en **France** et dans les **PED** (B). **15, 16, 20, 24, 45, 91, 101, 102, 107, 108, 178, 181, 202**

Virus des leucémies et lymphomes T humain (HTLV)

2.18.10. Connaître la **structure** du virion et l'organisation génomique des **HTLV** (C),
2.18.11. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** de l'infection et les modes **évolutifs** à HTLV (C), **138, 164, 192**
2.18.12. Connaître les bases virologiques des différents **examens utilisés** pour le diagnostic de l'infection par HTLV, leurs indications, leur interprétation (B). **4**
2.18.13. Connaître les mesures de **prévention** de l'infection par HTLV (C). **24, 139, 178**

2.19. Agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

2.19.1. Savoir l'état actuel des connaissances en matière de **structure** et de **réplication** des ATNC et les principes de la théorie du prion (C).
2.19.2. Connaître les principaux **caractères physicochimiques** des ATNC et leurs **conséquences pratiques** (C). **91**
2.19.3. Connaître **l'épidémiologie**, la **physiopathologie** et les manifestations **cliniques** des in-

fections par ATNC (B). **63, 127, 199**
2.19.4. Connaître les **principes de prévention** des infections par ATNC (B). **75, 91, 181**

3.3 Démarches diagnostiques, épidémiologiques et préventives

Dans les situations cliniques ou biocliniques suivantes, chez le sujet sain aux différents âges de la vie ou chez le sujet immunodéprimé :

— syndrome grippal **81, 82, 203**
— fièvre prolongée ou au retour d'un pays tropical, **83, 85**
— atteinte du système nerveux central aiguë ou chronique, **84, 85, 96, 127, 199**
— atteinte oculaire, **84, 212**
— atteinte bucco-pharyngée, respiratoire, **84, 85, 127**
— gastro-entérite, **73, 302**
— hépatite aiguë ou chronique, **83, 320**
— exanthème, **84, 85, 94, 314**
— ulcération génitale, **84, 88, 89, 343**
— polyadénopathie, **84, 85, 291**
— purpura, thrombopénie, anémie, syndrome mononucléosique, **84, 85, 316, 330, 334, 335**
— anomalie du développement intra-utérin, **84**

3.1. Connaître les **étiologiques virales à évoquer** systématiquement dans les situations ci-dessus (B).
3.2. Savoir prescrire les **examens virologiques utiles**, connaître les règles de bonne pratique et d'acheminement des prélèvements, indiquer au laboratoire les données nécessaires, savoir le principe des examens virologiques utiles, les règles de leur interprétation en fonction de la chronologie des évènements (A). **4**
3.3. Connaître les principes de **l'utilisation des antiviraux** d'usage courant (B), **82 à 85, 96, 202**
3.4. Savoir les **examens** et **mesures préventives** à mettre en place en cas d'épidémie présumée virale (C). **75, 76, 82, 83, 86, 91, 107**
3.5. Connaître les **risques virologiques particuliers à la grossesse et à la naissance** et leur prévention (B). **15, 20, 30, 76, 83, 84, 85, 88, 89, 94**
3.6. Connaître les **risques virologiques particuliers aux migrants** ou aux **voyageurs** et leur prévention (B), **76, 83, 85, 101, 102, 107**
3.7. Connaître les **textes législatifs** en matière **d'infections nosocomiales, communautaires et professionnelles** (B). **8, 76, 83, 84, 85, 91, 101, 108, 109, 127, 178, 202**
3.8. Connaître les **risques virologiques particuliers à la toxicomanie** et leur prévention (B). **45, 76, 83, 85, 101**
3.9. Connaître les **risques virologiques** particuliers à la consommation **d'eau** et **d'aliments** de mauvaise qualité et leur prévention (B). **73, 83, 107**
3.10. Connaître les **risques virologiques** particuliers à l'usage du **sang** et les produits dérivés du sang, et leur prévention (B). **76, 83, 84, 85, 91, 178**
3.11. Connaître les **risques virologiques** particuliers aux **transplantations** d'organes et aux

greffes de tissus, et leur prévention (B). **8, 76, 85, 91, 127**
3.12. Connaître les **risques virologiques** particuliers aux **piqûres et morsures**, et savoir appliquer la conduite à tenir (A). **76, 83, 84, 85, 101, 107, 108, 109, 202, 213**
3.13. Connaître les **risques virologiques** particuliers à **l'exposition à des liquides biologiques infectés**, en particulier les accidents d'exposition au sang (**AES**), et savoir appliquer la conduite à tenir (A). **76, 83, 85, 91, 101, 108, 109, 202**
3.14. Connaître les principes des **programmes internationaux actuels** de lutte contre les épidémies et endémies virales (C). **73, 75, 76, 82, 83, 85**

4 Liste de questions rédactionnelles pour l'examen de DCEM-1 2007

1. Opposez, à l'aide d'exemples, la transmission de virus nus et de virus à enveloppe ou péplos.
2. Décrivez les moyens de défenses de l'organisme contre les virus.
3. Opposez, à l'aide d'exemples, le parcours du virus dans l'organisme pour une infection locale et une infection généralisée.
4. Comparez les modes d'action de l'aciclovir et de l'AZT.
5. Décrivez les formes graves de l'infection à herpes simplex virus (HSV).
6. Décrivez le diagnostic au laboratoire des infections à HSV.
7. Décrivez le diagnostic clinique et virologique des infections à virus de la varicelle et du zona (VZV).
8. Décrivez le pouvoir pathogène chez l'homme du cytomégalovirus (CMV).
9. Décrivez le diagnostic au laboratoire de l'infection à CMV.
10. Décrivez le diagnostic clinique, biologique et virologique de la mononucléose infectieuse à virus Epstein-Barr (EBV).
11. Décrivez le pouvoir pathogène des papillomavirus humains (HPV).
12. Décrivez la vaccination contre la poliomyélite : nature des vaccins, leurs avantages et inconvénients, leur mode d'administration.
13. Décrivez les manifestations cliniques de la grippe simple et des complications de la grippe.
14. Décrivez les variations antigéniques des virus de la grippe, leurs causes et leurs conséquences sur la taxinomie, l'épidémiologie et la vaccination.
15. Décrivez le traitement curatif et la prévention de la grippe.
16. Décrivez les manifestations cliniques et le diagnostic virologique de la rougeole.
17. Décrivez le parcours du virus dans l'organisme au cours de la rage et les signes cliniques correspondants.
18. Indiquez les mesures à prendre pour éviter la rage en cas de morsure par un chien.
19. Décrivez les manifestations cliniques et les risques de la primo-infection rubéolique.
20. Décrivez le diagnostic virologique de l'infection rubéolique. Des résultats de tests vous seront fournis, que vous aurez à interpréter (Signification, que faire, que dire à la personne concernée ?).
21. Décrivez la prévention de la rubéole congénitale.
22. Décrivez l'épidémiologie et la prévention de la fièvre jaune.

23. Décrivez la structure de l'HIV et l'organisation de son génome.
24. Décrivez le cycle de multiplication de l'HIV au niveau des cellules infectées.
25. Décrivez le dépistage au laboratoire de l'infection par HIV dans notre pays. Des résultats de tests vous seront fournis, que vous aurez à interpréter (Signification, que faire, que dire à la personne concernée ?).
26. Expliquez les indications des examens virologiques de l'HIV.
27. Décrivez les moyens et les principes de la thérapeutique antivirale dans l'infection par HIV.
28. Décrivez la structure de l'HBV et les marqueurs de l'infection. Des résultats de tests vous seront fournis, que vous aurez à interpréter (Signification, que faire, que dire à la personne concernée ?)
29. Décrivez les modalités évolutives de l'infection par HBV.
30. Décrivez la transmission de l'HBV et sa prévention.
31. Décrivez la structure du génome de l'HCV et les marqueurs de l'infection.
32. Décrivez l'épidémiologie de l'HCV et la prévention de l'infection.
33. Décrivez le dépistage au laboratoire de l'infection par les virus des hépatites. Des résultats de tests vous seront fournis, que vous aurez à interpréter (Signification, que faire, que dire à la personne concernée ?).
34. Citez les virus dont on craint la transmission lors d'un accident d'exposition au sang. Décrivez la conduite à tenir en pareil cas.
35. Décrivez la structure du virus de la variole, son parcours dans l'organisme et les principaux éléments de son expression clinique.
36. Décrivez le principe de la vaccination antivariolique et ses risques.

Questions de synthèse

1. Citez les virus à évoquer en priorité devant une infection respiratoire grave.
2. Citez les virus à évoquer en priorité devant une encéphalite.
3. Citez les principaux virus sexuellement transmissibles.
4. Citez les virus responsables d'infections fœtales et décrivez brièvement les moyens de prévention disponibles.
5. Avoir dans le sérum des anticorps contre un virus est-il une bonne ou une mauvaise chose ? Argumentez votre réponse à l'aide d'exemples.
6. Citez les principaux virus responsables de cancer chez l'homme en indiquant pour chacun le(s) mécanisme(s) de la cancérogenèse et les éventuels moyens de prévention.
7. Illustrez par un exemple de votre choix la notion de fenêtre et ses conséquences pour le diagnostic virologique.
8. Illustrez par un exemple de votre choix la notion de traitement anticipé (*preemptive* en anglais) et son intérêt en virologie.
9. Expliquez à l'aide d'exemple(s) l'intérêt de quantifier un virus pour la pratique médicale.
10. Expliquez à l'aide d'exemple(s) l'intérêt de déterminer la séquence de gènes viraux pour la pratique médicale.
11. Expliquez à l'aide d'exemples les conditions dans lesquelles se vacciner après avoir été contaminé(e) peut éviter le développement d'une maladie virale.
12. Décrivez cinq circonstances exigeant une chimiothérapie ou une immunothérapie antivirales en urgence, et préciser en quoi celles-ci consistent.

13. Citez les infections virales liées à des voyages à l'étranger et décrivez brièvement les moyens de prévention disponibles.

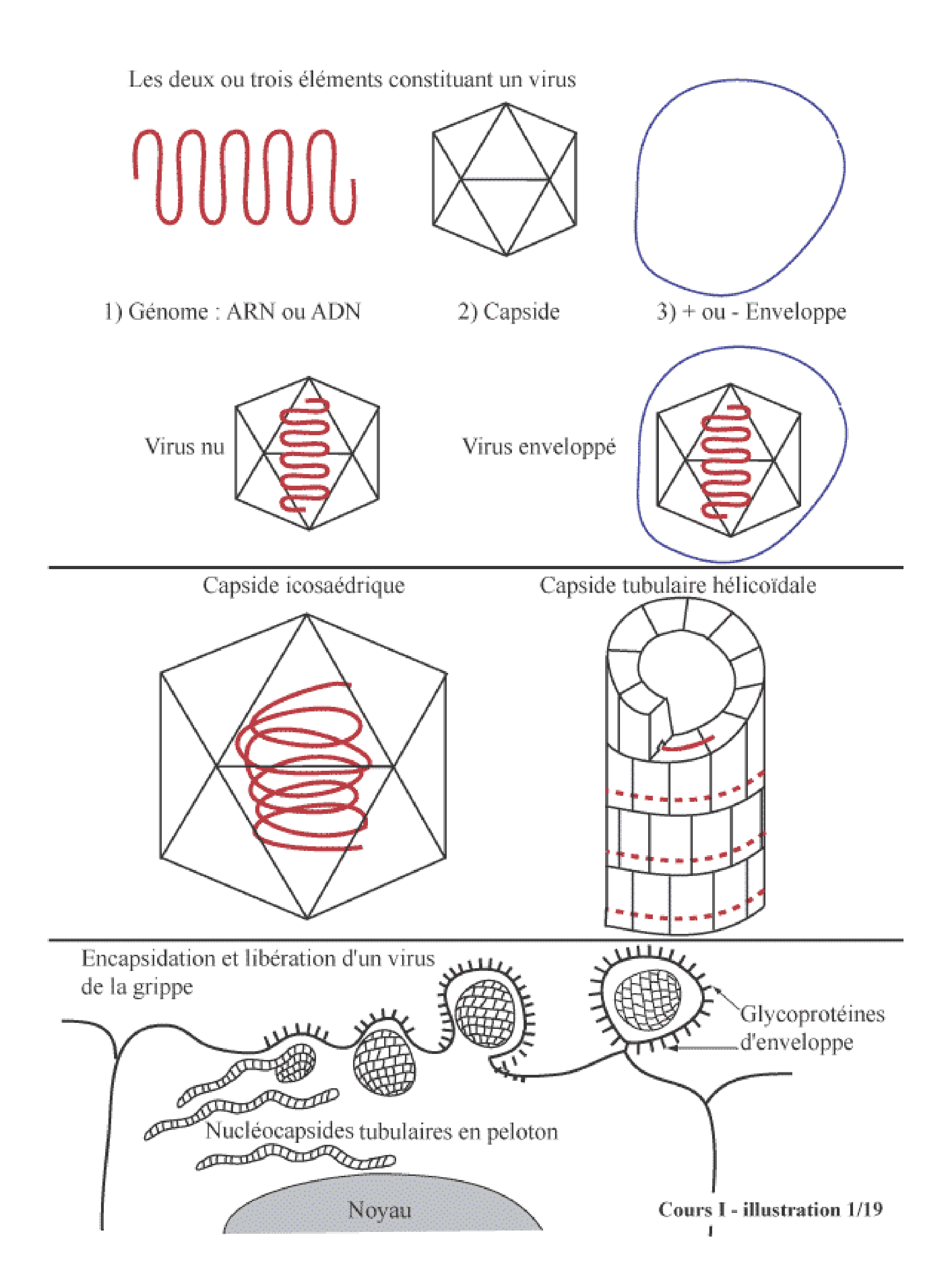

faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 1

Structure des virus, cycle viral, physiopathologie des infections virales

1.1 Qu’est-ce qu’un virus ?

C’est un agent infectieux très simple, défini par une structure se résumant à deux ou trois éléments, selon les virus. Les virus sont donc totalement différents des bactéries ou des parasites, qui sont des cellules, ce que ne sont pas les virus. **« Les virus sont les virus » André Lwoff**



1.1.1 Génome

Un virus comporte toujours un génome qui est de l'ADN ou de l'ARN, de sorte que dans la classification des virus on distingue en premier lieu **virus à ADN** et **virus à ARN.**
Ce génome peut-être monocaténaire (à simple brin) ou bicaténaire (à double brin).
D'une façon générale, la **réplication du génome des virus à ARN** est beaucoup **moins fidèle que celle du génome des virus à ADN** (les ARN polymérases n'ayant pas les mécanismes de détection et correction d'erreurs qu'ont les ADN polymérases des virus à ADN). Ainsi, les virus à ARN sont

particulièrement sujets aux variations génétiques (HIV, virus de l'hépatite C, par exemple), contrairement aux virus à ADN.
La taille du génome - et donc les capacités de codage - diffère considérablement parmi les virus à ADN (3 à 300 kpb), alors qu'elle est comprise **entre 10 et 20 kb** pour la plupart des **virus à ARN.** La capacité somme toute réduite de codage des génomes viraux (par comparaison aux quelques 25 000 gènes du génome humain) est souvent compensée par un **chevauchement des cadres de lecture** et par le phénomène d'épissage des ARN messagers (découvert chez les adénovirus).

1.1.2 Capside

Le génome est emballé dans une structure protéique appelée CAPSIDE, d'un mot grec, capsa, signifiant boîte. La capside **protège** le génome. Elle a une conformation géométrique qui, selon les virus est, soit tubulaire, soit polyédrique. On appelle **nucléocapside** la structure compacte formée par l'assemblage de la capside autour du génome.
Il faut retenir que les capsides, tubulaires comme polyédriques, 1) sont faites de **protéines virales polymérisées**, les virus ayant trop peu de gènes pour s'offrir autant de protéines distinctes qu'il leur en faut pour recouvrir et protéger le génome, et que 2) ces structures ont été sélectionnées dans la nature en raison de leur **grande stabilité**.

1.1.2.1 Nucléocapside tubulaire ou hélicoïdale

C'est un tube enroulé en peloton (pour ce qui concerne les virus humains ou animaux, ce peloton est lui-même enveloppé dans un 3e élément appelé péplos).

1.1.2.2 Nucléocapside polyédrique

Ce n'est pas n'importe quel polyèdre mais un **ICOSAÈDRE** : polyèdre à 20 faces qui sont des triangles équilatéraux, et 12 sommets. Vu sous un certain angle, l'icosaèdre présente un contour hexagonal.
L'icosaèdre est utilisé en architecture (coupole du Palais des Sports) et le ballon de football à 12 pièces noires et 20 pièces blanches a pour structure de base un icosaèdre. Le dé icosaédrique est, par ses 20 faces, un instrument de docimologie utilisé volontiers par vos enseignants, confrontés à la correction d'un nombre excessif de copies.
Un exemple de virus icosaédrique très simple : les poliovirus

1.1.3 Enveloppe ou péplos

D'un mot grec signifiant manteau, c'est l'élément le plus externe de **certains virus**. La présence ou l'absence d'enveloppe règle en grande partie le mode de transmission des maladies.
Tous les virus humains et animaux à capside tubulaire ont un péplos, mais certains virus à capside icosaédrique en sont également pourvus (*Herpesviridae*, *Togaviridae, Flaviviridae*).



1.1.3.1 Définition

Ce terme évoque une structure souple et, de fait, le péplos est une membrane, dérivée des membranes cellulaires, cytoplasmique, golgienne, ou nucléaire selon les virus. En effet, les virus à péplos terminent leur multiplication dans la cellule par **bourgeonnement**. Des **glycoprotéines** d'origine **virale** s'insèrent dans la **bicouche lipidique** caractéristique des **membranes cellulaires.**
Ainsi, la capside et le génome d'un virus enveloppé comme le virus de la grippe s'assemblent en une nucléocapside sous la membrane cytoplasmique. Le virus va *sortir* de la cellule (ou plutôt être relargué hors de la cellule, les virus étant passifs), non par éclatement de cette cellule, mais par formation d'un bourgeon au détriment de la membrane cytoplasmique, bourgeon qui va s'isoler pour former un virus entier, libre, capable d'infecter une nouvelle cellule ou un nouveau sujet. L'enveloppe de ce virus de la grippe est la membrane cytoplasmique de la cellule infectée, mais modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales. Les lipides de l'enveloppe sont, eux, d'origine cellulaire.
C'est dans le noyau que s'assemblent la capside et le génome des virus de la famille des *Herpesviridae*. Le virus va sortir de la cellule après bourgeonnement de la membrane nucléaire, puis de la membrane de l'appareil de Golgi.

1.1.3.2 Virus nus

Ce sont les virus sans péplos, les poliovirus par exemple.

1.1.3.3 Que cela change-t-il d'avoir ou de ne pas avoir de péplos ?

Avoir un péplos rend le virus très fragile. Le péplos a, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont il dérive. Or, un virus, quel qu'il soit, doit être entier pour être infectant, et il est deux endroits où les virus à enveloppe vont dégrader rapidement leur enveloppe et du même coup perdre leur pouvoir infectieux : **dans le milieu extérieur et le tube digestif**. Dans ces mêmes endroits, **les virus nus, sans péplos**, qui ont seulement un génome et une capside (capside icosaédrique), **résistent beaucoup plus longtemps.**
Cela explique l'épidémiologie virale, qui a trait à la transmission des infections virales d'un individu à un autre. Le virus de la fièvre aphteuse est évidemment un virus nu.
Dans le milieu extérieur, les virus à péplos ne vont pas survivre longtemps car ils vont être inactivés par deux facteurs : la température, même la température ordinaire, et la dessiccation.
Cela n'a rien de surprenant : les membranes cellulaires sont détruites dans le milieu extérieur et si les cellules bactériennes y survivent très bien, c'est parce qu'elles protègent leur membrane cytoplasmique par leur paroi. Si une cellule bactérienne se trouve sans paroi (traitement par la pénicilline), la bactérie fragilisée meurt. Les virus à péplos sont aussi fragiles que des bactéries dont on aurait supprimé la paroi !
Dans le tube digestif, le péplos est rapidement dégradé par les enzymes digestives et le pH acide de l'estomac.
Donc, les virus à péplos, comme les virus de la grippe, les virus de la famille des *Herpesviridae*, ne résistent pas dans les selles. A l'inverse, les poliovirus sont trouvés dans les selles qui sont le moyen essentiel de dissémination de la maladie (contamination fécale-orale). **Le péplos n'est pas une cuirasse pour les virus enveloppés, mais leur tendon d'Achille.**
De tout ce qui précède, il résulte qu'on peut opposer presque point par point la transmission de la



grippe et la transmission de la poliomyélite

ENVELOPPE ET TRANSMISSION DES VIRUS
Cours I - illustration 2/19

	Virus à péplos	Virus sans péplos
Stabilité dans l'environnement	0	+
Elimination dans les selles	0	+
Elimination dans la gorge	+	+
Contamination interhumaine directe, respiratoire ou salivaire	+	+
Contamination interhumaine indirecte, fécale-orale	0	+
Température de stockage de longue durée des prélèvements pour isolement	-80°C	-20°C suffit
Inactivation par l'éther	+	-

Légende

Des particularités viennent nuancer ce schéma :

— Les coronavirus des gastroentérites, virus enveloppés, sont éliminés dans les selles ; celui du SARS aussi !

— Certains virus à enveloppe exigent une inoculation transcutanée :
  - les arbovirus : piqûres de moustiques ou de tiques,
  - le virus de la rage : morsure d'animal enragé ou contact salivaire sur excoriations cutanées.

— La transmission par contacts étroits intermuqueux, par rapport sexuel, est exigée pour des virus comme le virus de l'herpes simplex de type 2 (HSV 2), l'HIV.

— La contamination sexuelle est l'un des modes de transmission du virus de l'hépatite B, du cytomégalovirus, des virus des papillomes génitaux.

— Les poxvirus ont un ensemble d'enveloppes complexes, ne dérivant pas des membranes cellulaires mais purement virales et synthétisées *de novo*, et ils sont d'ailleurs particulièrement résistants dans le milieu extérieur. Les orthopoxvirus résistent à l'éther.

— Le virus de l'hépatite B (HBV) a une enveloppe qui, bien qu'acquise au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hépatocyte et comprenant outre l'antigène HBs des lipides et protéines cellulaires, ne montre pas en microscopie électronique la bicouche lipidique hérissée des spicules glycoprotéiques des virus à enveloppe classique. D'ailleurs, plus résistant que ces derniers, l'HBV n'est pas inactivé par l'éther et son inactivation par l'hypochlorite de soude exige une concentration élevée de 5 %.

1.1.3.4 La transmission de la grippe

Elle se fait **directement** par contact **rapproché** de deux sujets, et par voie aérienne uniquement. On respire les microgouttelettes infectantes projetées par la toux du sujet grippé. Les virus de la grippe ne résistent pas longtemps à l'air. On ne les retrouve pas dans la poussière. Ils ne sont pas excrétés dans les selles ; on ne les retrouve pas dans les eaux usées. On ne s'infecte pas par ingestion mais par **inhalation, face** au sujet grippé.
D'autre part, la brève survie des virus de la grippe dans l'air, autour des sujets infectés, est favorisée quand **l'air est humide et froid,** le péplos craignant la chaleur et la dessiccation. Rien d'étonnant à ce que, dans les hémisphères Nord et Sud, la grippe sévisse **l'hiver** et non l'été.

1.1.3.5 La transmission de la poliomyélite, du virus de l'hépatite A et des entérovirus en général

On a affaire à des virus relativement résistants qui peuvent persister plusieurs jours dans le milieu extérieur, surtout dans l'eau. Ils sont excrétés non seulement dans les microgouttelettes respiratoires mais plus encore dans **les selles** et cela pendant des semaines. On les trouve donc dans les **eaux usées**. Ainsi, la transmission se fait de deux façons :

1. comme pour la grippe, par contact direct rapproché, respiratoire, face à un sujet infecté ;
2. mais **surtout par contamination indirecte** faisant intervenir les **selles**, par contamination **fécale-orale**, c'est-à-dire, ingestion du virus avec des aliments contaminés, consommation d'eau contaminée, bains de rivière. La transmission est évidemment favorisée par les **mauvaises conditions d'hygiène.** Les épidémies de poliomyélite survenaient surtout **l'été** où l'on se baigne, où l'on consomme des végétaux crus, où les orages perturbent la circulation des eaux usées (normalement les eaux de W.C. passent par des circuits séparés mais en cas d'orage brutal les vannes qui les contiennent sont débordées). Les cas de poliomyélite ne surviennent plus que dans les pays du Tiers Monde où la vaccination fait défaut.
   En somme, le virus de la poliomyélite et le virus de l'hépatite A, qui sont des **entérovirus**, ont à tous égards un mode de **propagation superposable à celui des entérobactéries**.
   Chaque fois qu'on étudiera un virus, il vous faudra savoir s'il a ou non un péplos. La nature du génome, ADN ou ARN, intervient pour comprendre la variabilité génétique et la chimiothérapie.
   Quant à la conformation de la capside, tubulaire ou icosaédrique, elle a en elle-même peu de conséquence pour ce qui intéresse la virologie médicale, mais il se trouve que tous les virus humains à capside tubulaire ont un péplos et donc une transmission par contacts rapprochés.
   Vous verrez **deux exceptions importantes** à l'équation virus à enveloppe = virus fragile, avec le **virus de l'hépatite B** (HBV) et les *Poxviridae* (dont la variole) : ce sont des virus **résistants** mais, justement, leur enveloppe est très particulière, compacte, bien différente du péplos à bicouche lipidique dérivé par bourgeonnement des membranes cellulaires.

1.1.4 Classification des virus

1. Elle repose désormais sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Les trois premiers critères de la classification sont, dans l'ordre, la nature de l'acide nucléique du génome (ADN ou ARN), la conformation de la capside (tubulaire ou icosaédrique), et enfin la présence ou l'absence de péplos.
2. Classement ultra-simplifié (non orthodoxe mais suffisante en DCEM 1) des virus selon les critères 1 et 3 seulement.

Panorama des virus d'interêt médical et transmission

Virus à ADN		Virus à ARN	
Nus	**Enveloppés**	**Nus**	**Enveloppés**
Adéno D R ∞ Papilloma C S ∞ JC et BK virus ∞ Parvo B19 R	*Herpesviridae* ∞ : - Herpes simplex M S G ∞ - Varicelle-Zona R ∞ - CMV S M G T ∞ - E-BV S M G T ∞ - HHV-6 à 8 ∞ - Herpes B du singe C ***	Entérovirus D HAV D Rhinovirus R Rotavirus D Astrovirus D Calicivirus D	Myxovirus Influenza : - Grippe R *Paramyxoviridae* : - Para-Influenza R - Oreillons R - Rougeole R (∞) - RS R *Coronaviridae* R Rubéole R *Flaviviridae* : - Fièvre jaune C *** - HCV G T C ∞ Rage C (G) *** Lassa, Hanta R *** Ebola, Marbourg R *** *Retroviridae* ∞ : - HIV-1 et 2 S M G T C ∞ *** - HTLV-1 et 2 S M G T C ∞
Virus complexes : HBV S M T C ∞ *Poxviridae* : -Variole R *** -Vaccine C			

D Voie digestive
R Voie respiratoire
M Echanges mère-enfant
S Voie sexuelle
T Transfusion sanguine
G Greffe
C Voie transcutanée
∞ Infection virale persistante

A part, les prions ou ATNC *** (protéine autoréplicable ?) G et sans doute D, T pour l'ESB

*** Haute mortalité

Cours I – illustration 3/19

PRINCIPALES FAMILLES VIRALES D'INTÉRÊT MÉDICAL

DNA viruses

dsDNA
Poxviridae (130-375)
Iridoviridae
ssDNA
Parvoviridae (5)
dsDNA (RT)
Hepadnaviridae 3,2
Herpesviridae (125-235)
Papovaviridae (5 ou 8)
Adenoviridae (20-30)

RNA viruses

dsRNA
Reoviridae (16-27)
ssRNA (−)
Orthomyxoviridae (10-14)
Rhabdoviridae (13-16)
Paramyxoviridae (16-20)
Arenaviridae (10-14)
Filoviridae (19)
ssRNA (RT)
Retroviridae (10)
Bunyaviridae (11-21)
ssRNA (+)
Caliciviridae (7)
Astroviridae (7)
Picornaviridae (7)
Coronaviridae (20-30)
Togaviridae (~ 10)
Flaviviridae (~ 10)
100 nm

Forme, taille relative des virus et, entre parenthèses, bases du génome viral : kilobases (kb) en cas de ADN ou ARN **monocaténaire** (= à simple brin, **ss**, *single-stranded*) ou kilopaires de bases (kpb) en cas de ADN ou ARN **bicaténaire** (= à double brin, **ds**, *double-stranded*).

On voit que la **taille des génomes** (donc le nombre de gènes) est bien **plus diverse** pour les **virus à ADN** (de 3,2 kpb = 3 gènes seulement pour le virus de l'hépatite B à 375 kpb soit plus de 200 gènes pour certains poxvirus et 1200 kpb et 1260 gènes pour le mimivirus [non montré]) **que pour les virus à ARN** (de 7 kb pour les picornavirus à 30 kb au maximum pour les coronavirus).

D'après Jawetz et Melnick **Cours I - illustration 4/19**



CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES VIRUS

A. *VIRUS À ADN*

<table>
<tr><th>Virus à péplos</th><th>Virus sans péplos</th></tr>
<tr><td>= Virus herpétiques
• Herpes simplex virus 1 & 2 (HSV 1 & 2)
• Virus de la varicelle et du zona (VZV)
• Cytomégalovirus (CMV)
• v. Eptein-Barr (virus EB)
• 6e, 7e et 8e herpesvirus humains
Herpesvirus simiæ (virus B)*</td><td>• Adénovirus
• Poxvirus
• Papillomavirus
• Polyomavirus
• Parvovirus</td></tr>
<tr><td colspan="2">• Virus de l’hépatite B (HBV) : enveloppe non acquise par bourgeonnement
• Poxvirus : virus à enveloppe complexe, non acquise par bourgeonnement, et très résistants.</td></tr>
</table>

*Infection mortelle pour l’homme.

B. *VIRUS À ARN*

<table>
<tr><th>Virus à enveloppe</th><th>Virus sans enveloppe</th></tr>
<tr><td>— Myxoviridae = virus influenza A, B, C
— Paramyxoviridae
• Virus parainfluenza 1 à 4
• Virus des oreillons
• Virus de la rougeole
• Virus respiratoire syncytial (RS)
— Coronavirus
— Virus de la rage*
— Togavirus et Flavivirus (anciens arbovirus)
— Virus de l'hépatite C (HCV)
— Arenaviridae
• Virus de la chorioméningite
• Virus de la fièvre de Lassa*
— Filoviridae :
• Virus Marburg*
• Virus EBOLA*
— Hantavirus
— Virus de la rubéole (c'est un Togaviridae)
— Retroviridae
• HTLV-1 et 2
• HIV-1 et 2*</td><td>— Picornavirus
• Entérovirus
⇒ Poliovirus 1 à 3
⇒ Coxsackievirus (~ 30)
⇒ Échovirus (~ 30)
• Virus de l'hépatite A (HAV)
• Rhinovirus
— Virus de l'hépatite E
— Rotavirus
— Calicivirus</td></tr>
<tr><td colspan="2">Virus de l'hépatite D (Delta) ou HDV : génome et core de l'HDV sous enveloppe de l' HBV (Ag HBs).</td></tr>
</table>

*Infections mortelles pour l'homme.

Chez l'homme, les virus nus sont tous à capside icosaédrique et tous les virus à capside tubulaire sont enveloppés.

Cours I - illustration 5/19



1.1.5 Agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles ou ATNC (agents transmissibles non conventionnels)

Ils se situent à part, **au-delà des frontières de la virologie : non décelées** même au microscope électronique, ils **résistent de façon extraordinaire aux procédés d'inactivation** physico-chimiques qui détruisent le pouvoir infectieux des bactéries et des virus, chaleur, formol, ultraviolets. Ils font l'objet du **cours XI.**

1.2 Multiplication des virus

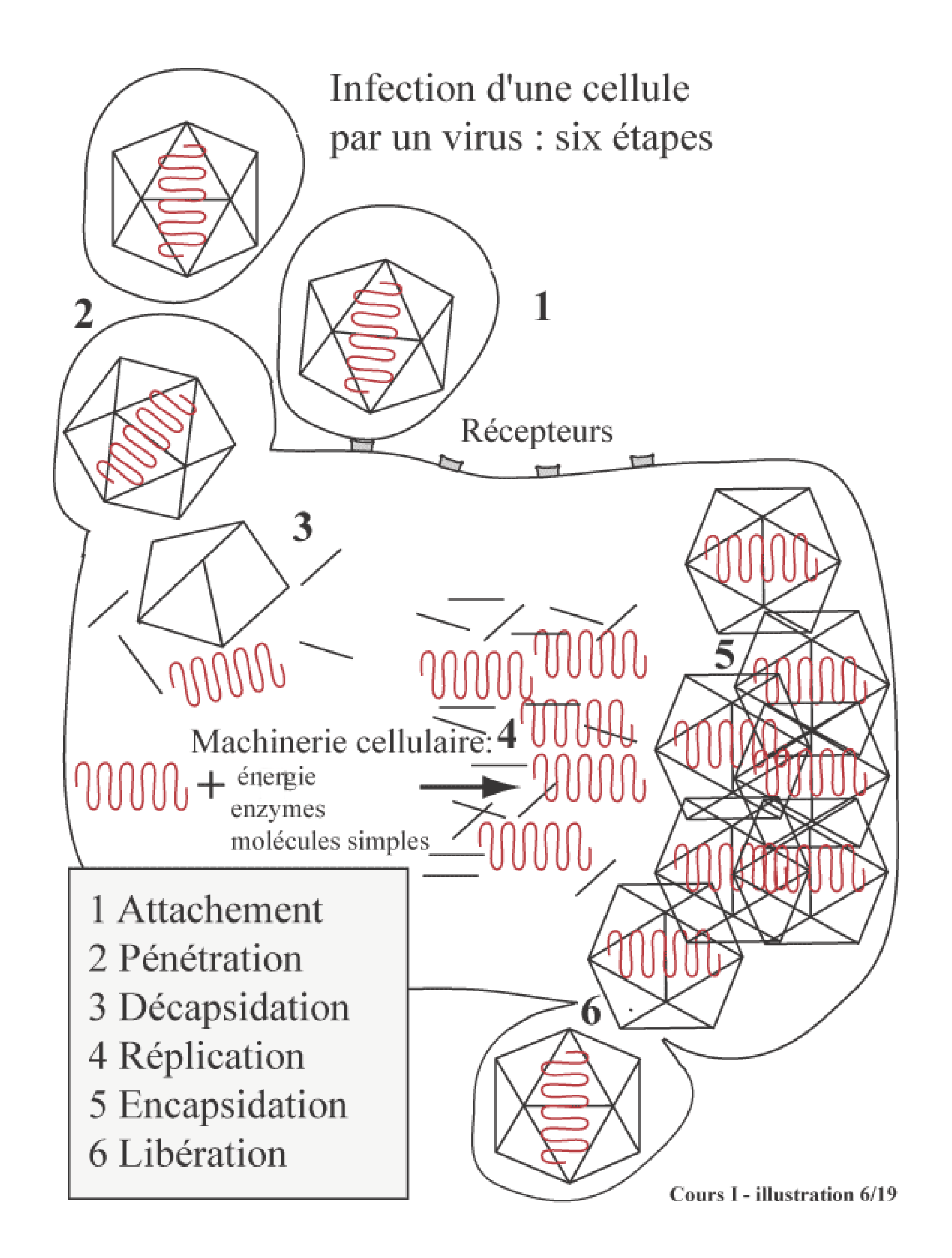
1.2.1 Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus

Leur simplicité extrême **empêche les virus de se multiplier**, du moins par eux-mêmes.
Se multiplier pour un être vivant est reproduire un édifice fait d'un enchevêtrement de macromolécules qui est à la fois très complexe et très précis, très organisé. Pour réussir un tel édifice, il faut quatre sortes d'éléments.

1. Un plan de travail : c'est l'information génétique. Le virus a cette information dans son génome : c'est la séquence des bases de son génome, ADN ou ARN.
2. La matière première : en biologie, de petites molécules, acides aminés, acides gras, molécules organiques simples, sels minéraux. Le virus qui doit se multiplier n'a pas de réserves de petites molécules. Pas de vacuoles, pas de système digestif, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.
3. Autre élément manquant au virus : des sources d'énergie. Toute édification consomme de l'énergie. En biologie, c'est très souvent l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.
4. Enfin, un élément manque encore au virus : l'assemblage des petites molécules en macromolécules exige des accélérateurs biologiques, des enzymes. Sans enzymes, les assemblages ne se feraient pas ou si lentement que les édifices biologiques, éminemment périssables, tomberaient en ruine durant leur construction. Les virus n'ont pas les chaînes enzymatiques des grandes voies des synthèses biologiques.

Donc, un virus est incapable de synthétiser un autre virus, alors qu'une bactérie est capable de faire une autre bactérie. Pour se multiplier un virus n'a que son génome. Il lui faut mettre son génome dans un endroit où combler ses manques et trouver des sources de matière première, des sources d'énergie, des enzymes. Dans la nature, un tel rassemblement n'existe actuellement qu'à l'intérieur d'une cellule (il a pu en aller différemment au tout début de l'apparition de la vie sur terre).
Donc, la multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est **elle qui va fabriquer de nouveaux virus**, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle **réplication.**

1.2.2 La multiplication d'un virus comporte six étapes



1.2.2.1 Attachement

Elle commence par l'entrée en contact du virus et de la cellule. C'est l'**ATTACHEMENT** de la surface virale sur la surface cellulaire. Il se fait donc par des protéines de la capside pour les virus nus, par des glycoprotéines du péplos pour les virus à péplos. Ces protéines ou glycoprotéines s'attachent à des **récepteurs** situés sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.
Ce besoin de récepteurs cellulaires de la membrane cytoplasmique pour les virus explique qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales (tropisme d'hôte) avec des

tropismes tissulaires et cellulaires précis.
Ainsi, les poliovirus n'infectent que l'homme et, expérimentalement, les singes supérieurs, mais pas les oiseaux, ni les poulets : c'est parce que les poliovirus ne trouvent de récepteurs pour leur attachement que sur les cellules de primates et non sur les cellules de poulet. Mais si, artificiellement, on extrait le génome d'un poliovirus de sa capside et si artificiellement on le « transfecte » à l'intérieur d'une cellule de poulet, cette cellule de poulet va produire des poliovirus. Le virus de la fièvre jaune qui se multiplie chez l'homme, chez le singe et chez l'anophèle trouve des récepteurs à la surface des cellules de ces trois espèces d'êtres vivants. On ne connaît pas les récepteurs de tous les virus.
Les virus de l'immunodéficience humaine (HIV) infectent principalement les lymphocytes T CD4+ car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement de l'HIV est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la gp120 (glycoprotéine de 120 000 daltons, 120 kDa de poids moléculaire, d'où son nom).

1.2.2.2 Pénétration

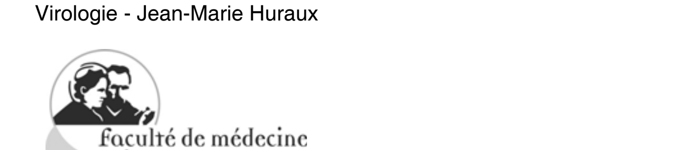
Le virus pénètre à l'intérieur de la cellule, le plus souvent par **endocytose** pour les **virus nus** et, pour les virus enveloppés, par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique, **fusion suivie de lyse**, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capside dans le cytoplasme. **Cette fusion-lyse résulte de l'action d'une glycoprotéine de l'enveloppe virale :** pour l'HIV, c'est la gp41. Certains virus enveloppés pénètrent par endocytose, puis fusion de leur enveloppe avec la membrane de la vésicule d'endocytose.

1.2.2.3 Décapsidation

Les structures virales sont ensuite dégradées, à l'exception du **génome qui, débarrassé de la capside, se trouve libéré.** Il est nécessaire que la capside soit détruite pour que le génome, décortiqué, puisse fonctionner, livrer son information génétique à la machinerie cellulaire.
Ainsi, paradoxalement, la multiplication virale commence par une destruction du virus, destruction ménagée qui respecte le génome. Après ces étapes d'initiation de l'infection, prend place la phase de réplication et d'expression du génome viral.

1.2.2.4 Réplication

Le génome viral libéré prend la direction des synthèses, dans la cellule.
Il se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire qui jusqu'alors organisait les synthèses cellulaires. Le génome cellulaire faisait en sorte que la cellule produise des sécrétions, exocrines ou endocrines, et éventuellement des éléments pour faire une deuxième cellule. Désormais, la cellule va produire des virus.
Plus précisément, elle va faire des copies, **(répliques) du génome viral**, des répliques de protéines virales, **protéines de capside** et **glycoprotéines de péplos** pour les virus à péplos.
Il y a donc un **changement radical dans la direction des synthèses**. Le mécanisme de cette réplication virale varie selon que le génome est à ARN ou à ADN. **Mais dans tous les cas, c'est par des ARN messagers viraux** que les génomes viraux transmettent leur information, donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire.
Dès que des ARN messagers viraux apparaissent dans la cellule, celle-ci est « piégée » : elle lit sur les ribosomes ces messagers viraux comme si c'était des messagers cellulaires et elle les traduit en protéines virales. Les virus ont été comparés à des agents subversifs.



1. Suivant les virus, l'élaboration des messagers viraux ou transcription est une opération plus ou moins complexe. **Pour les poliovirus, tout est simple : le génome est un ARN qui sert tel quel de messager ;** de ce fait il est dit « positif » et donc il est immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines de capside (et enzymes viro-induites). Pour les poliovirus, il n'y a pas de transcription. **Pour les virus à ADN, il faut nécessairement une transcription.** Pour les **rétrovirus** - virus des sarcomes et leucémies animales, HTLV et HIV - il y a également une transcription, transcription du génome à ARN en une copie de ADN qui sera intégrée dans l'ADN cellulaire, cela par une **transcriptase** virale dite **inverse** (elle catalyse l'opération inverse de la transcription cellulaire normale de ADN en ARN). Le terme anglais est ***reverse transcriptase*** (RT).
2. **Les enzymes viro-induites.** La synthèse des composants viraux par la cellule exige généralement un **réajustement de la machinerie cellulaire**. Ainsi, la cellule normale est incapable de répliquer l'ARN des **poliovirus**. Cette opération consiste à polymériser de l'ARN sur une matrice d'ARN, sur le génome du poliovirus infectant. Cela nécessite une enzyme appelée **réplicase**, qui est une ARN polymérase ARN-dépendante (c'est-à-dire travaillant sur une matrice d'ARN). Or, dans la cellule normale, une telle opération et une telle enzyme n'ont pas de raison d'être et n'existent pas :

   les ARN cellulaires, qu'il s'agisse des ARN messagers, ribosomiques ou de transfert, sont synthétisés par des ARN polymérases ADN-dépendantes, travaillant sur une matrice d'ADN, le génome cellulaire. Donc, pour se multiplier dans une cellule, un poliovirus et d'une façon générale tous les virus à ARN, doivent faire fabriquer à la cellule infectée une ARN réplicase, enzyme nouvelle, viro-induite, absente de la cellule normale, inutile au fonctionnement normal de la cellule, mais nécessaire à la multiplication virale.

   La **transcriptase inverse (TI)** ou **rétrotranscriptase (RT)** des rétrovirus est également une enzyme viro-induite.

   Certains gènes viraux codent des **protéines transactivatrices**. Tel est le cas de l'HIV produisant la protéine TAT (p14).

   Elle « transactive » d'un facteur x 50 la transcription des messagers viraux à partir de l'ADN proviral intégré dans la cellule. Cette transcription des messagers viraux est également activée dans le cas de l'HIV par des facteurs cellulaires comme le NF Kappa B.

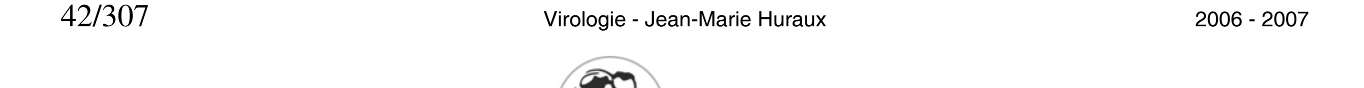
   Enfin, la synthèse des différentes protéines virales passe, pour certains virus, par la synthèse d'un **précurseur** unique, donc d'un polypeptide géant, secondairement **clivé par des protéases** pour produire les différentes protéines virales. Certaines de ces protéases (cas du HIV et du virus de l'hépatite C) sont des enzymes virales, qui vont donc s'autocliver **(cf cours 3 page 95).**

1.2.2.5 Assemblage

Les nouveaux génomes fabriqués par la cellule s'entourent de nouvelles protéines virales fabriquées par la cellule. Cet emballage est **l'encapsidation** (l'inverse de la décapsidation) des génomes qui aboutit à la formation de nouveaux virus.

1.2.2.6 Libération

Ces nouveaux virus sont relargués hors de la cellule par **éclatement** pour les virus nus, par **bourgeonnement** pour les virus à péplos. C'est lors du **bourgeonnement** que les virus à enveloppe reçoivent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique cellulaire hérissée de spicules



glycoprotéiques. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virus.
La multiplication d'un virus est très différente de la multiplication d'une bactérie. **Une bactérie est une cellule, particulière, mais c'est une cellule, alors qu'un virus n'est pas une cellule. Ainsi**, un virus ne croît pas, ne se divise pas, sort complet, terminé de la cellule, et ne se modifie plus.

1.2.3 Conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée

Trois conséquences sont possibles :

1.2.3.1 Mort de la cellule

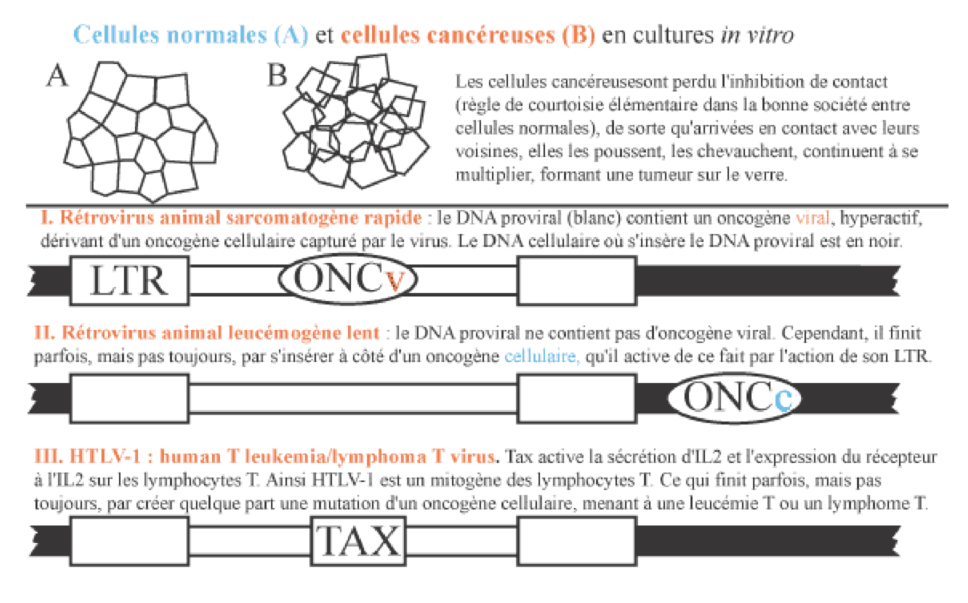
La cellule en meurt, les synthèses cellulaires ayant été gravement perturbées par les virus. C'est **l'INFECTION LYTIQUE**. C'est ce que donnent la plupart des virus humains dans les cellules. C'est *in vivo* l'équivalent de l'effet cytopathique **(ECP = altération morphologique de la cellule infectée, visible en microscope optique)** observé *in vitro* en culture de cellules (**cf illustrations de l'annexe E page 277**). Lors de l'infection lytique, l'accumulation dans la cellule infectée de matériel viral désorganise les structures et les fonctions cellulaires. La cellule infectée meurt, soit par **nécrose**, soit par **apoptose**. **Tout le problème est de savoir si ces cellules peuvent être remplacées** par d'autres cellules au sein de l'organisme.
Ainsi, au cours des infections par poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont les cellules gliales qui sont détruites, les paralysies peuvent régresser.

1.2.3.2 Tolérance de l'infection

Deuxième éventualité : **la cellule tolère** l'infection. Le génome viral et le génome cellulaire se partagent le potentiel de synthèse de la cellule et les deux métabolismes, cellulaire et viral, coexistent, selon un « compromis » acceptable. L'**INFECTION TEMPÉRÉE** traduit ce *modus vivendi*.

1.2.3.3 Transformation cellulaire maligne

Troisième éventualité, **la cellule se multiplie de façon anarchique :** c'est la **TRANSFORMATION CELLULAIRE MALIGNE**, la cellule infectée acquérant des caractères généralement attribués aux cellules cancéreuses.



Cours I - illustration 7/19

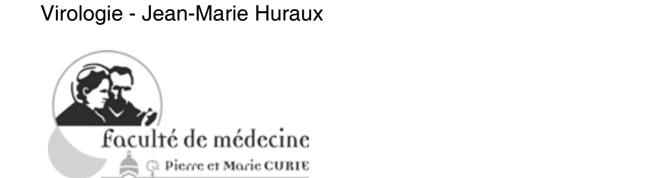
Rappelons qu'une ***cellule normale*** est une cellule **diploïde**, à 2 N chromosomes ; qu'elle a *in vitro* un **potentiel de multiplication limité**, ne pouvant dans les meilleurs cas se diviser plus de 50 fois ; elle connaît **l'inhibition de contact :** des cellules normales en culture sur le verre cessent de se multiplier dès qu'elles entrent en contact les unes avec les autres par leur membrane cytoplasmique, de sorte qu'elles forment une couche strictement monocellulaire. Au contraire, les ***cellules transformées ou cancéreuses*** sont **aneuploïdes** (≠2 N chromosomes) ; elles ont un pouvoir de **multiplication *in vitro* illimitée** (c'est l'exemple des cellules KB qui ne cessent de se multiplier depuis qu'on les a mises en culture à partir d'un cancer buccal, il y a cinquante ans) ; elles ont **perdu l'inhibition de contact**, de sorte qu'elles forment en culture sur le verre des couches pluricellulaires. Elles portent des **antigènes particuliers, tumoraux**, notamment sur leur membrane cytoplasmique, de sorte que les lymphocytes T les reconnaissent étrangères à l'organisme et, normalement, les rejettent. Enfin, leur **cytosquelette est désagrégé.**

Les cellules transformées s'obtiennent à partir de tissus cancéreux ou à partir de cellules normales transformées *in vitro*, soit spontanément au cours de la culture, soit par l'action de cancérogènes chimiques, de radiations ionisantes ou de virus cancérigènes. Il existe en effet, ***des virus cancérigènes.***

Le premier virus cancérigène, reconnu au début du siècle par **ROUS**, est responsable de **sarcomes à développement rapide chez le poulet**. C'est un rétrovirus. À ce titre, son génome à ARN monocaténaire est transcrit par une transcriptase inverse (*reverse*) virale en ADN bicaténaire qui va s'intégrer dans l'ADN du génome cellulaire. De là, il exprime son information virale : il comporte des gènes pour les protéines constituant le virus (gènes gag pour antigène de groupe, pol pour polymérase = transcriptase inverse et env pour enveloppe) et de plus un oncogène responsable du pouvoir sarcomatogène rapide de ce virus. **Cet oncogène « sarc » est en fait un gène cellulaire normal** du poulet, **« récupéré » par le génome du virus**.

Cela a conduit à se demander quel est le rôle de l'oncogène sarc et des autres oncogènes en général, d'une part chez les poulets normaux, et d'autre part chez les poulets inoculés par le virus de ROUS ou par d'autres virus sarcomatogènes.

Chez le poulet normal, **l'oncogène cellulaire sarcomatogène, appelé c-sarc** (c pour cellule) **code**



en fait un **facteur de croissance cellulaire** ; son expression est **indispensable** au poulet pour assurer l'embryogenèse au début de la vie, et plus tard les processus de réparation nécessaires aux poulets adultes, cicatrisation par exemple.
Quand le gène sarc est au sein du génome viral lui-même intégré dans l'ADN cellulaire, son expression se trouve très augmentée, cela de façon inappropriée, avec pour conséquence le sarcome. **Dans le génome viral, l'oncogène se trouve en effet sous contrôle des promoteurs viraux** qui sont considérablement plus actifs que les promoteurs du génome cellulaire. Il existe d'autres oncogènes cellulaires (*c onc*), et des oncogènes viraux (*v onc*) correspondants, chez les souris, les chats et autres mammifères : ces *v onc*, inclus **dans les virus sarcomatogènes rapides**, sont, chez ces animaux aussi, responsables de tumeurs rapidement mortelles.
D'autres rétrovirus du poulet, de la souris, du chat, sont, eux, à l'origine de **leucémies** qui surviennent après une longue durée de l'infection et cela de façon inconstante. Il s'agit cette fois de **rétrovirus leucémogènes « lents »**, dépourvus de *v onc*, responsables d'une infection chronique de l'hôte animal. Cette infection est asymptomatique jusqu'à ce que, **éventuellement**, l'ADN viral vienne **s'insérer** dans le génome cellulaire au **contact d'un c onc** qui passe alors sous contrôle de promoteurs viraux et se trouve ainsi exprimé de façon inappropriée. On parle de **cancérogenèse insertionnelle**. C'est un risque de la thérapie génique par vecteur rétroviraux.
Chez l'homme, d'une façon générale, on reconnaît toute une série d'oncogènes cellulaires (par exemple le gène c myc) mais, par chance, pas d'équivalent des rétrovirus sarcomatogènes rapides ou leucémogènes lents.
Chez l'homme, les mécanismes de la cancérogenèse peuvent être résumés comme suit :

1. Il peut s'agir d'une **activation d'oncogène cellulaire**, soit par mutation, soit par amplification, ou soit par passage sous contrôle d'un promoteur rapide, lors d'une translocationchromosomique (rappelons que la cancérogénèse insertionnelle virale n'a pas été décrite chez l'homme).
2. Mais, à l'opposé, il existe des cancers liés à **l'inactivation d'un anti-oncogène**, par exemple le gène de la protéine p53 ou de la protéine Rb, soit par mutation, soit par insertion d'un virus en son milieu (autre forme de cancérogenèse insertionnelle).

Chez l'homme, cinq catégories de virus sont liées à un cancer :

1. l'**HTLV-1** humain (human T lymphotrope virus type 1) qui est un rétrovirus responsable de **leucémies et sarcomes à lymphocyte T** de l'adulte dans des zones géographiques particulières (Caraïbe, Japon, Afrique).
2. le **virus de l'hépatite B** ou **HBV**, responsable du **cancer primitif du foie**, endémique dans la zone intertropicale. **Le virus de l'hépatite C** ou **HCV** participe également à l'étiologie du cancer primitif du foie.
3. les **HPV-16 18 et 31**, virus des papillomes humains associés au **cancer du col utérin.**
4. le **virus Epstein-Barr** ou **EBV**, associé notamment au lymphome africain de Burkitt, au carcinome nasopharyngé des Chinois de la région de Canton, aux lymphomes des sujets immunodéprimés.
5. Le **8e herpèsvirus humain** ou **HHV-8** associé à la maladie de Kaposi et au lymphome diffus des séreuses. Nous y reviendrons dans les cours consacrés à ces différents virus.

1.3 Moyens de défense contre l'infection virale

Dans ces conditions, il faut bien qu'existent dans l'organisme des **MOYENS DE DÉFENSE CONTRE L'INFECTION VIRALE.**

Sinon, à la première infection virale, les cellules de l'organisme seraient détruites les unes à la suite des autres. De fait, trois lignes de défense successives s'opposent à l'infection virale : 1/ à la frontière de l'organisme, la peau et les muqueuses ; 2/ l'immunité naturelle, innée ; 3/ l'immunité acquise.

1.3.1 À la frontière, la peau et les muqueuses

LA PEAU. Elle présente en surface une **couche de kératinocytes morts**, de sorte qu'une peau saine constitue une **barrière efficace contre les infections virales … sauf** accident : cette barrière peut être franchie par les virus en cas de **piqûre, érosion ou morsure** (ou artificiellement par **transfusion de sang, greffe d'organe ou de tissu).**

LES MUQUEUSES. Au niveau de l'œil, l'arbre respiratoire, le tube digestif, le tractus génito-urinaire, les muqueuses présentent en **surface des cellules vivantes**. Ainsi elles constituent une **barrière moins efficace que la peau**, en dépit de divers éléments associés aux muqueuses : sécrétion de mucus, pH extrêmes (tube digestif, vagin), enzymes protéolytiques (larmes, tube digestif), tapis muco-ciliaire (bronches).

De fait, de nombreuses infections virales ont une **porte d'entrée muqueuse**, les virus infectant l'homme par inhalation (grippe), ingestion (entérovirus) ou par rapport sexuel (HIV, herpès génital). Plus rarement, l'infection se fait par voie transcutanée. À noter que des altérations de la muqueuse génitale par une maladie sexuellement transmissible (MST) comportant des ulcérations, comme l'herpès, favorisent l'acquisition comme la transmission de l'HIV.

[Dans le même sens, l'utilisation d'un spermicide tel que le nonoxylol (ou N9), pour prévenir l'acquisition de l'HIV, l'a, au contraire, facilitée, cela par altération de la muqueuse vaginale, de sorte que la recherche de nouveaux microbicides met l'accent sur leur innocuité pour les muqueuses, autant que sur leur activité virucide.]

En cas de **FRANCHISSEMENT DE LA FRONTIÈRE**, et d'infection au niveau de la porte d'entrée, un 1er mécanisme de défense est le passage en **APOPTOSE des cellules en début de cycle viral :** par leur suicide avant la phase d'assemblage et de libération de nouvelles particules virales, ces cellules infectées mais sacrifiées à temps ne propageront pas l'infection.



1.3.2 Immunité naturelle, innée

Immunité naturelle, innée

En rouge:actions directement antivirales. En orange:renforcement de ces actions. En bleu:préparation à l'immunité acquise.

- Une 20aine de cytokines
  - IFN-α/β produit par les cellules infectées et les cellules dendritiques
    - → état antiviral des cell. saines (action multi-cible, sur messagers viraux)
    - → stimulation des cellules NK
  - TNF-α → activation des neutrophiles
  - IL-2 → prolifération des cellules T et stimulation des cellules NK
  - IL-6 → stimulation des cellules B et T
  - IL-12 → stimulation des cellules NK
  - RANTES, MIP-1α/β, MCP-1 → recrutent monocytes, cellules B, T
  - IFN-γ → activation des macrophages
    - → état antiviral (< IFN-α/β)
  - ……
- Cellules sentinelles (cellules dendritiques et macrophages)
  - → IFN et autres cytokines
  - → internalisation et apprêtement (*processing*) des antigènes viraux
  - → migration dans les ganglions lymphatiques pour informer les cellules T et B
- Cellules NK → reconnaissance des cellules infectées et lyse
  - → sécrétion d'IFN-γ, TNF-α et autres cytokines

Cours I-illustration 8/19

- Complément + ac naturels → lyse cellules infectées & virus à enveloppe

Les Interférons : spécifiques d'hôte (homme) et non de virus, agissent à dose infinitésimale (50 molécules par cellule suffisent à protéger celles-ci)

Infection de la cellule par un virus → **en 24 heures** :

↓

Dérépression de la synthèse d'interférons a, ß, γ par la cellule infectée

↓

Sécrétion et fixation des interférons à des récepteurs spécifiques sur les cellules voisines.

Dérépression de la synthèse de protéines cellulaires à activité antivirale :

- PKR (Protéine kinase dépendant des RNA à double brin observés dans les cellules infectées par les virus à RNA)
  → inhibition de la traduction des RNA messagers viraux
- Oligonucléotide synthétase => activation d'une RNAse cellulaire
  → **censure** "assez spécifique" **des RNA messagers viraux**.

S'ajoute à cela une inhibition de l'assemblage de certains virus (HIV).

Par ailleurs les interférons, et notamment l'interféron γ, stimulent l'immunité

- augmentation de l'expression du CMH 1,
- augmentation de la présentation des antigènes,
- activation des cellules NK,
- production de NO par la NOsynthétase inductible.

Cours I - illustration 9/19

Elle est **non spécifique**, large, distinguant seulement entre soi et non-soi (*self* et *non-self*), étant dirigée contre ce dernier. Les **virus** sont constitués de **mosaïques d'antigènes**, qui sont fabriqués par nos cellules mais qui, étant d'information virale, sont perçus comme étrangers par l'organisme. L'immunité naturelle est **innée, préexistant à l'infection**, ne nécessitant pas d'immunisation préalable. Ainsi, elle **intervient dans les heures**, voire les minutes suivant l'infection. Elle met en jeu

Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE

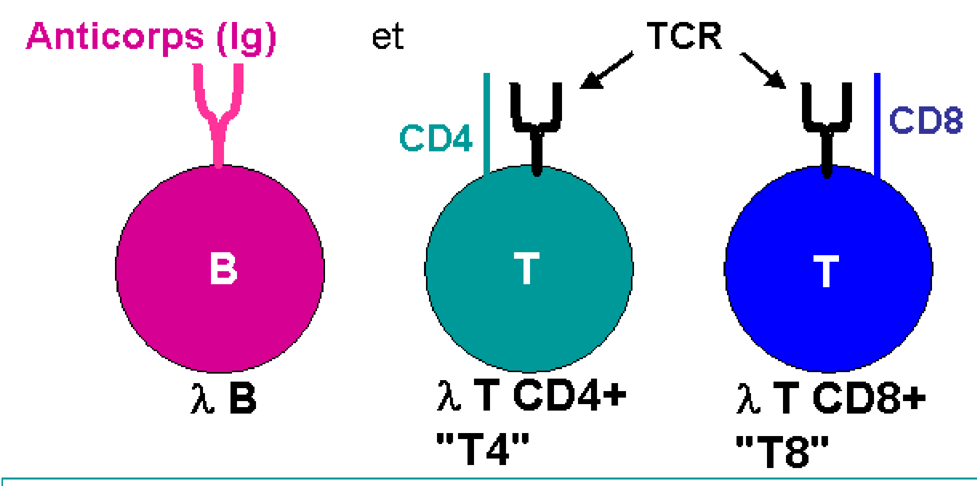
de **nombreux acteurs** (cytokines, cellules sentinelles, cellules NK) aux actions diverses et enchevêtrées : **action proprement antivirale**, mais aussi **potentialisation mutuelle** de ces éléments de défense naturelle, et **préparation** de la ligne de défense suivante constituée par **l'immunité acquise.**

1. Ainsi, parmi une 20^aine^ de **CYTOKINES, les INTERFÉRONS alpha et béta (IFN- α/β) sont produits par les cellules infectées** et les cellules dendritiques. En **se fixant aux cellules saines**, ils y **induisent un état antiviral** par la synthèse de protéines antivirales d'information cellulaire. Ces dernières **bloquent la traduction des ARN messagers viraux** en protéines virales par des mécanismes complexes. Par ailleurs, ces IFN stimulent les cellules NK.
   Ces IFN ont une spécificité d'espèce (à quelques exceptions près, seuls les interférons humains protègent les cellules humaines) mais ils n'ont pas de spécificité de virus : les virus sont tous inducteurs d'interférons et sensibles aux interférons, mais à des degrés divers. Donc **large spectre**. Ils sont, comme les hormones, actifs à très faibles doses et très peu toxiques. Leur rôle dans les défenses naturelles antivirales est probablement très important : des animaux des laboratoires infectés de façon asymptomatique par divers virus font après administration de sérum anti-interféron une infection mortelle. La fixation d'IFN sur la cellule y induit la transcription de plus de 300 gènes, et l'on est loin de connaître tous leurs effets !
   Le traitement par IFN-α a une activité partielle mais bien démontrée dans les hépatites B et C.
2. **CELLULES SENTINELLES : CELLULES DENDRITIQUES et MACROPHAGES**. Elles produisent de l'IFN et d'autres **cytokines** et elles président à la **mise en place de l'immunité acquise** : elles internalisent et **apprêtent** *(processing)* les antigènes viraux et elles **migrent** dans les ganglions lymphatiques pour y **informer** (« éduquer ») les cellules T et B.
3. **CELLULES NK *(natural killer)***. Elles ont une **activité antivirale directe** : elles **reconnaissent les cellules infectées** comme étant anormales et les **lysent** (comme elles lysent les cellules cancéreuses). Par ailleurs, elles secrètent diverses cytokines.
4. **COMPLÉMENT**. En coopération avec des anticorps naturels, à spécificité large, il lyse les cellules infectées et les virus à enveloppe.
5. **LA FIÈVRE** est un autre moyen de défense de première ligne car, au fur et à mesure que la température augmente, **la multiplication virale diminue.**
   La plupart des virus ne se multiplient pas ou mal à 40°C : du fait des ratés des synthèses virales (travail « vite fait, mal fait »), les protéines virales présentent des anomalies qui se révèlent quand la température s'élève.

Au total, l'immunité naturelle, innée, est un ensemble de défenses primitives, déjà présentes chez les animaux inférieurs, les insectes. C'est chez eux que l'on a découvert les **récepteurs Toll**, présents à la surface des cellules impliquées dans l'immunité naturelle, innée, **et** intervenant dans la reconnaissance du non-soi (*non-self*). Ainsi, vis-à-vis d'une tentative d'envahissement de l'organisme par un agent infectieux ou par une cellule cancéreuse, se développe une manifestation de xénophobie primaire, indifférenciée, rapide et brutale, et bien souvent efficace. A *contrario*, la sensibilité particulière du nouveau-né à certaines infections virale, comme l'herpès, s'explique par l'immaturité physiologique transitoire de ses macrophages et de ses cellules NK

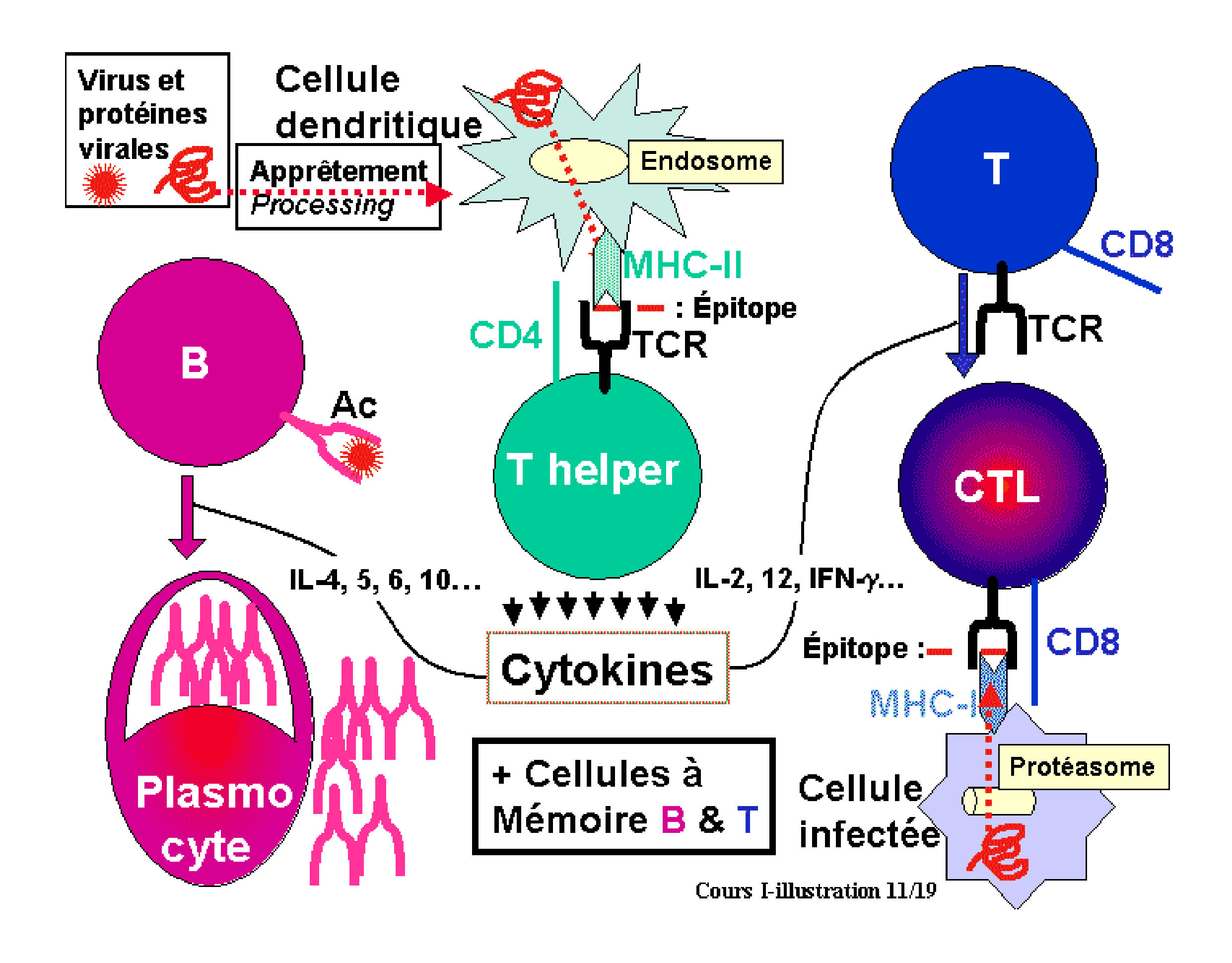
1.3.3 Immunité acquise, spécifique

Les cellules de l'immunité acquise portent des **récepteurs** se liant spécifiquement à **un** antigène viral :



Génome humain < 10^5 gènes
Récepteurs de l'immunité innée codés par **quelques 100 gènes.**
Récepteurs de l'immunité acquise ≃ **10^14 gènes** pour les **Ig**
≃ **10^18 gènes** pour les **TCR**
← **recombinaisons** entre quelques **100 gènes humains**

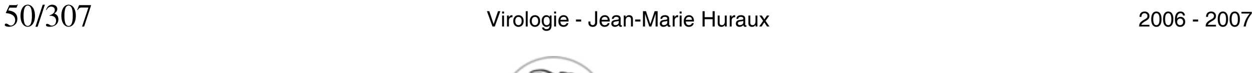
Cours I-illustration 10/19



1.3.3.1 Schéma général

L'immunité acquise est plus subtile que l'immunité innée.

- Les cellules effectrices sont, pour l'essentiel, les **lymphocytes B** (aboutissant à l'excrétion d'**anticorps**) et les **lymphocytes T CD8+** (aboutissant à la lyse des cellules infectées, et appelés alors **CTL** pour *cytotoxic T lymphocytes* en anglais). Chaque lymphocyte cible un antigène particulier, fait de quelques peptides (épitopes), par un **récepteur spécifique** situé à sa surface. Il s'agit **d'anticorps** pour les lymphocytes B, et de **TCR** (*T cell receptor*) pour les lymphocytes T.
  Pour s'attacher de façon spécifique aux divers épitopes des innombrables agents infectieux menaçant notre organisme, une variété considérable des récepteurs doit être produite et donc codée par notre organisme : alors que quelques centaines de gènes suffisent à coder les récepteurs impliqués dans l'immunité innée, il en faut environ 10^{14} pour les anticorps et 10^{18} pour les TCR. Le génome humain ne comportant qu'environ 25 000 gènes, ces gènes codant cette multitude d'anticorps et de TCR proviennent de **réarrangements de segments génomiques**, cela entre **quelques centaines de gènes du génome humain.**
- Les **lymphocytes T CD4+** sont, en position centrale, les chefs d'orchestre de l'immunité acquise : une fois informés par les cellules dendritiques qui leur présentent les antigènes viraux élaborés à partir du virus infectant (*processing* ou apprêtement), des lymphocytes CD4+





auxiliaires (*helper* ou Th) favorisent, par la sécrétion de diverses cytokines, d'une part l'évolution des lymphocytes B en **plasmocytes** producteurs d'anticorps circulants, et d'autre part l'évolution des lymphocytes T CD8+ en **CTL.**

- La mise en place de l'immunité acquise demande un **délai** de plusieurs jours ou semaines. Il persiste une **mémoire** immunitaire : grâce à la constitution de cellules à mémoire B ou T, à longue durée de vie et spécifiques de l'antigène immuno-inducteur, une réinfection par le même virus entraîne un redéploiement rapide de l'immunité acquise (anticorps et CTL spécifiques),
- et cela particulièrement au niveau des **muqueuses**, porte d'entrée dans l'organisme de la plupart des virus.

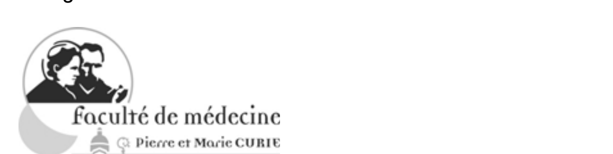
1.3.3.2 Anticorps

Les anticorps sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés sous forme circulante (dans le sang et les liquides biologiques) par les plasmocytes. **Les anticorps protecteurs** peuvent être assimilés aux anticorps **neutralisants**. Ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux d'une préparation virale *in vitro* en culture cellulaire, ou *in vivo* chez l'animal d'expérience.

Les anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus (capside pour les virus nus, péplos pour les virus à péplos). Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, le mécanisme de la neutralisation est le suivant : **les anticorps neutralisants perturbent les premiers temps de la multiplication virale :** l'attachement (par **interposition** entre la surface virale et les récepteurs de la membrane cytoplasmique), mais aussi la pénétration, voire la décapsidation. Les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication. Les anticorps neutralisants ont pour cible **les virus extracellulaires**, puisqu'ils ne peuvent entrer dans la cellule.

Les anticorps viraux appartiennent essentiellement aux IgA dans les sécrétions muqueuses, et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection.

Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.



1.3.3.3 Lymphocytes T CD8+ Cytotoxiques ou CTL

J'embrasse et je tue

CTL

• Perforines
• Granzymes
(sérine protéases)

• Fas ligand

MHC-I

Fas

Nécrose

Apoptose

Lyse de la cellule infectée
Le CTL s'en détache , pour tuer à nouveau

Cours I-illustration 12/19

Les antigènes impliqués ici sont **les antigènes viraux « présentés » par la cellule infectée au niveau de sa membrane cytoplasmique**. Ces antigènes proviennent des protéines virales produites à l'intérieur de la cellule infectée et apprêtées par passage à travers le protéasome (*processing*, qui fragmente la protéine en courts polypeptides ou épitopes). Point important, ces antigènes viraux ne sont reconnus par le TCR de la surface des lymphocytes T CD8+ que s'ils sont transportés et présentés à la surface de la cellule infectée par un composant du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou MHC en anglais) de classe-I. On dit que la cytolyse par les CTL connaît une **restriction CMH-I**. Cette lyse exige le **contact** entre cellules cibles et cellules immunitaires à travers une double reconnaissance de l'antigène viral, par le CMH-I et par le TCR (« complexe ternaire »). C'est le « baiser qui tue », avec les « deux bras » du CTL : sécrétion d'une part de perforines et de granzymes (sérines protéases) qui nécrosent la cellule infectée, et d'autre part de fas-ligand qui en se liant au Fas de la cellule infectée y déclenche un signal de mort programmée (apoptose).

Il existe d'**autres mécanismes de cytotoxicité** à médiation cellulaire, notamment la cytotoxicité des cellules tueuses (cellules K, pour Killer) dépendant des anticorps. Par un récepteur au fragment Fc des IgG, elles reconnaissent et tuent les cellules infectées recouvertes **d'anticorps** viraux IgG, dont il suffit d'une très faible concentration. C'est **l'ADCC** *(antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity*, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps). Les cellules K sont ni B ni T, ni macrophages, ni polynucléaires.

1.3.4 Interactions et « ambivalence » des moyens de défenses

• Schématiquement, les cibles des défenses anti-virales sont

- pour les anticorps : les virus extracellulaires,
- pour les cellules NK et CTL : les antigènes viraux en surface des cellules infectées,
- pour l'IFN : les RNA messagers viraux à l'intérieur des cellules à protéger

• Pour certains virus se propageant surtout directement de cellule à cellule,
→ cellules NK et CTL ont le rôle principal dans les défenses antivirales
(cas des herpèsvirus)

• Pour éviter les phénomènes immunopathologiques, (maladies auto-immunes), il faut des mécanismes de contrôle négatif de l'immunité (ex cell. T suppressives).
Certains virus les utilisent pour échapper aux défenses immunitaires.

Cours I – illustration 13/19

1. Il n'est pas facile de dissocier les différents moyens de défense, tant ils sont à la fois **redondants** et **complémentaires**
   - L'ADCC met en jeu l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire.
   - A côté des cytotoxicités à médiation cellulaire par les cellules NK, les lymphocytes T, les cellules K, il existe une cytotoxicité par anticorps dépendant du complément, aboutissant elle aussi à la lyse des cellules infectées : cellule infectée + anticorps viraux + complément $\Rightarrow$ lyse.
   - Une certaine variété d'interféron (l'interféron immun ou γ) est secrétée par les cellules NK ou les lymphocytes T sous l'effet d'une stimulation antigénique virale (ou d'une stimulation non spécifique).
   - Les interférons α/β activent les cellules NK. En augmentant l'exposition du CMH-I à la surface des cellules infectées, ils en favorisent la lyse par les CTL.
   - L'injection thérapeutique d'interféron α donne souvent de la fièvre.

   On pourrait multiplier à l'infini les exemples de tels enchevêtrements. Il y a finalement « **surdétermination** » des divers mécanismes de défenses contre l'infection virale (un même effet est produit par différents acteurs), et un même acteur, les cytokines notamment, joue dans plusieurs pièces **(pléiotropisme)**.
2. Ces moyens de défense sont « ambivalents », c'est-à-dire tantôt favorables, mais tantôt défavorables **(immunopathologie)**.
   - La **cytotoxicité**, par CTL ou cellules NK, débarrasse l'organisme de cellules infectées avant qu'elles n'aient pu produire de nouveaux virus infectieux, mais c'est au prix d'une **cytolyse**, qui peut apparaître indésirable lorsque l'infection virale n'est pas cytolytique.
   - Les **macrophages** ont un rôle favorable lorsqu'ils digèrent par leurs enzymes lysosomiaux les virus phagocytés et présentent les antigènes viraux aux cellules immunes. **Mais** ils peuvent aussi, dans certains cas,

multiplier les virus et les disséminer dans tout l'organisme puisque ce sont des cellules très mobiles et ubiquitaires (cas de l'HIV). On parle alors des macrophages comme **« cheval de Troie »**.

- À dose infra-neutralisante, les anticorps antivirus de la dengue stimulent l'infection, *in vitro* en culture de cellule, comme *in vivo* chez le singe infecté expérimentalement **(anticorps facilitants)**.

« Trop d'immunité tue l'immunité ». Ainsi, le système immunitaire comporte nécessairement des **facteurs de régulation négative**, par exemple les **lymphocytes T CD4+ suppresseurs**, car lorsque l'infection est jugulée, mieux vaut mettre au repos certains éléments du système de défense. Il existe aussi un équilibre entre la réponse par production d'anticorps et la réponse par CTL
(les cytokines IL-4 et 10 qui favorisent la production d'anticorps ont un effet négatif sur la production de CTL, et inversement, l'IL-12 et l'IFN-γ qui favorisent la production de CTL ont un effet négatif sur la production d'anticorps, selon la philosophie du Ying-Yang).
Certains virus détournent à leur profit ces mécanismes de régulation.

1.3.5 Immunodépression et infections virales

Quoiqu'il en soit, **les états d'immunodépression aggravent les infections virales**, surtout quand la dépression porte sur l'immunité cellulaire : destruction des lymphocytes T CD4 + par l'HIV au cours du SIDA, traitement immunodépresseurs anti-lymphocytes T CD8+ pour éviter le rejet de greffe. Tous les états d'immunodépression **contre-indiquent les vaccins vivants, infectieux.**



1.3.6 Échappement des virus aux défenses immunitaires

Stratégies d'échappement des virus

	Camouflage	Sabotage
Au système immunitaire	Latence virale Mutations des cibles (épitopes) des anticorps et des CTL	Destruction des cell. Immunitaires (HIV) Leurres (*decoy*) : viro-kines, viro-récepteurs, antagonistes de l'IFN Dégradation du MHC Blocage de l'apoptose
Aux médicaments antiviraux	Latence virale Mutations des cibles (enzymes) des antiviraux	Non (pas avant longtemps !)*

Les **virus à RNA** pratiquent surtout la mutation des cibles : la réplication du RNA par les RNA polymérases RNA-dépendantes ou la transcription inverse des rétrovirus par la RT n'ont pas de mécanisme de correction d'erreurs d'où une grande variabilité génétique (quasi-espèces).
Les **virus à DNA** ont un grande stabilité génétique mais ont mis au point un système de sabotage des défenses antivirales par piratage de gènes cellulaires.

* Les **virus ne détruisent pas les antiviraux,** molécules artificielles de création récente, tandis que les bactéries, entourées depuis toujours d'antibiotiques naturels d'origine microbienne, ont dû accumuler les mécanismes de destruction de ce type de molécules.

Cours I-illustration 14/19

Les virus ont évolué en développant des **mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires**. Ce sont **le camouflage et le sabotage.**

Il doit en effet y avoir un ***modus vivendi*** entre virus et hôte car la « destruction mutuelle assurée » ou MAD des joyeux stratèges de la guerre nucléaire n'est pas une option viable en matière d'évolution biologique. L'hôte a des mécanismes de défense contre les virus mais, en revanche, les virus ont des mécanismes d'échappement aux défenses de l'hôte.

1.3.6.1 Le camouflage

Le **camouflage** des virus consiste en deux mécanismes.

— La **modification des épitopes** de neutralisation ou de cytolyse par les lymphocytes T (CTL), cela **par mutations**. S'y prêtent particulièrement les virus à ARN, comme les virus de la grippe et le virus de l'hépatite C, car l'ARN polymérase ARN-dépendante qui réplique le génome n'a pas de mécanisme de lecture et de correction des erreurs, d'où la facilité des mutations. S'y prête également l'HIV, dont la rétrotranscriptase (RT, ADN polymérase ARN-dépendante) manque également d'un mécanisme de correction d'erreur.

— **L'infection latente**. Bien des virus en sont capables. C'est le cas, notamment, des *Herpesviridae*, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Après la primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule avec, dans certains cas, in-

tégration dans le génome cellulaire, mais il ne s'exprime pas, ou n'exprime qu'une partie de son information génétique. Ainsi, il **ne produit pas d'antigène** et échappe donc aux défenses immunitaires ; de même, il ne se multiplie pas et **échappe donc aux antiviraux** qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale. Donc, **le virus en phase de latence « survit en faisant le mort », et il est difficile ou impossible de le déloger.**

1.3.6.2 Sabotage

Le **sabotage** des mécanismes de défense de l'hôte peut être brutal comme dans le cas de l'HIV détruisant les lymphocytes T CD4+. Ailleurs, plus subtil, il repose sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des plus gros virus donc des **gros virus à ADN** (poxvirus, adénovirus, herpèsvirus) qui sont suffisamment riches en gènes pour, outre se faire reproduire par la cellule, en consacrer à la production de protéines virales capables de remanier la cellule : il s'agit en particulier de protéines capables d'antagoniser les interférons et autres cytokines antivirales ou le complément, de perturber la présentation des antigènes viraux, de détruire ou bloquer l'expression du CMH-I, d'inhiber l'apoptose, etc. Les protéines virales exécutant ces remaniements sont, pour une part, des homologues de protéines cellulaires de notre système de défenses antivirales, jouant ainsi le rôle de **leurres**. Elles viennent sans doute du « **piratage** de gènes cellulaires ».

Ainsi on parle de *virokines*, analogues de cytokines cellulaires, de *virorécepteurs*, analogues des récepteurs de virokines cellulaires.

Il y a donc adaptation réciproque et **co-évolution** des virus et des systèmes de défense de l'hôte.

A noter une étroite analogie entre virus biologiques et virus informatiques, tant en ce qui concerne la physiologie que le traitement (Philippe Descamps. Du gène à l'octet : les virus informatiques. Virologie 1998 ; 2 : 393-400). On peut voir également des analogies entre le système immunitaire et l'appareil psychique, tous deux en relation avec le monde extérieur et le monde intérieur pour assurer notre identité et notre survie, analogies qui ont une traduction dans le vocabulaire : mécanismes de défense, résistance, moi/self, ambivalence, surdétermination, échappement/évitement, latence, réactivation, transfert, suicide (programmé). Un rapprochement particulièrement étonnant est celui fait par des psychanalystes comme André Green et des immunologistes comme Jean-Claude Ameisen entre la pulsion de mort, pierre angulaire de la deuxième topique freudienne, et l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

1.4 Expression clinique de l’infection

Porte d’entrée des virus

OCULAIRE	**RESPIRATOIRE**	**ORALE**	**SEXUELLE**
— HSV — adénovirus — vaccine — HBV — entérovirus des conjonctivites — v. rougeole — HVSimiæ par projection — [v.de la rage et agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par greffe de cornée]	— VZV — adénovirus — v. variole — Parvovirus B19 — v. de la grippe — v. para-influenza — v. ourlien — v. de la rougeole — v. RS — v. de la rubéole — coronavirus, — arénavirus — rhinovirus — entérovirus	— HSV — CMV — EBV — adénovirus — HBV — v. ourlien — entérovirus — rotavirus — calicivirus — astrovirus	— HSV — CMV — HBV — papillomavirus — HIV — HTLV
SANGUINE[a]	CUTANEE	MERE-ENFANT	GREFFE
— HBV — CMV — EBV — parvovirus B19 — HIV — HTLV — HCV	— HSV — HVSimiæ — poxvirus cutanés — HBV — papillomavirus — arbovirus (arthropode) — v. de la rage	— v. de la rubéole — HSV — CMV — VZV — HBV — parvovirus B19 — HIV — HTLV	— CMV — EBV — HBV — HIV — HTLV — HCV — agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [v. de la rage et par greffe de cornée]

a. Le risque résiduel d’infection post-transfusionnelle par l’HIV, l’HBV et l’HCV est devenu négligeable dans notre pays, suite au dépistage des donneurs par recherche des marqueurs viraux et entretien médical : par don, il est tombé à 1/ 2 740 000 pour HIV ; 1/470 000 pour HBV (il baisserait encore si les donneurs et receveurs se faisaient vacciner !) ; 1/8 150 000 pour HCV. Dans certains pays du Tiers Monde, ce dépistage est défectueux, voire inexistant, malgré une prévalence considérable de ces infections.

Cours I -illustration 15/19



ORGANES CIBLE DES INFECTIONS VIRALES

Les virus apparaissent arbitrairement dans l'ordre où ils sont traités dans le cours et non par ordre d'importance. Celui-ci varie d'ailleurs largement selon les circonstances : état immunitaire, origine géographique ou sociale des personnes.

DÉFINITION	**ŒIL**	**SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)[a]**	**OROPHARYNX,VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES**
Organe-cible = **organe dont l'atteinte au cours de l'infection virale donne les signes cliniques caractéristiques de la maladie.**	— HSV — VZV — CMV — adénovirus — vaccine — entérovirus des conjonctivites — v. de la rubéole	— HSV — HVSimiæ — CMV — JCV — entérovirus — v. ourlien, — v. de la rougeole — v. de la rage, — arbovirus — v. chorioméningite lymphocytaire — HIV — HTLV — agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	— HSV — EBV — adénovirus — coxsackievirus A — rhinovirus — v. de la grippe — virus para-influenza — v. de la rougeole, — v. RS — coronavirus banaux **PAROTIDES** — v. ourlien
VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES	**TUBE DIGESTIF**	**FOIE**	**PEAU**
— VZV — CMV — adénovirus — v. de la grippe — v. para-influenza — v. de la rougeole — v. RS — coronavirus du SARS	— rotavirus — adénovirus entériques — astrovirus — calicivirus — coronavirus entériques (?)	— HAV, HBV, HCV — EBV, CMV, HSV — v. de la fièvre jaune — v. Marburg et v. Ebola	— HSV — VZV — HHV-6 — HHV-8 — poxvirus — papillomavirus — v. de la rougeole — v. de la rubéole — coxsackie — échovirus

ORGANES GÉNITAUX	**VESSIE**	**EMBRYON/ FŒTUS**	**LIGNÉES SANGUINES**
— HSV — papillomavirus	— adénovirus type 11 (cystite hémorragique) — BKV — papillomavirus	— HSV — CMV — VZV — v. de la rubéole HIV — [HBV[b]]	— EBV — CMV — parvovirus — HTLV — HIV

a. *The brain is my second favorite organ* (Woody Allen).

b. L'infection néonatale à HBV est presque toujours asymptomatique. C'est tardivement qu'elle donne des signes, cirrhose et/ou cancer du foie. C'est le principal mécanisme de pérennisation de l'endémie, justifiant la campagne d'éradication de l'OMS par la vaccination universelle, à réencourager dans la francophonie.

Cours I - illustration 16/19

Différentes modalités d'infection (1)

	Infection localisée	**Infection généralisée**
Porte d'entrée	Respiratoire, digestive ou cutanéomuqueuse selon les cas	Respiratoire, digestive ou cutanéomuqueuse, selon les cas
Multiplication initiale de l'inoculum	Au niveau de la porte d'entrée	Au niveau de la porte d'entrée
Multiplication secondaire, dans les organes profonds avec virémie	Non	Oui
Localisation de l'organe cible	= Porte d'entrée	À distance de la porte d'entrée
Durée de l'incubation	Quelques jours	Plusieurs semaines
Exemples	Grippe, rhume	Poliomyélite, rubéole, hépatite B

Différentes modalités d'infection(2)

Infection symptomatique : 10 % des infections à poliovirus ; *versus* **infection asymptomatique** : 90 % des infections à poliovirus.
Infection **aiguë régressive** : grippe, 90 % des hépatites B chez l'adulte ; versus infection **aiguë suivie d'une infection chronique** : 5 à 10 % des hépatites B chez l'adulte et environ 100 % des infections du nouveau-né par ce virus donnent un portage chronique, conduisant une fois sur trois à la cirrhose et/ou au cancer primitif du foie.



Infection aiguë suivie d'une **infection latente vraie**, avec possibilité de récurrence par réactivation : varicelle, latence dans un ganglion neurosensitif, puis zona.
La **phase asymptomatique de l'infection à HIV**, entre la primo-infection aiguë et le SIDA n'est pas une phase de latence : multiplication abondante du virus dans les ganglions lymphatiques, virémie et contagiosité sexuelle.

Cours I - illustration 17/19

L'interaction de l'infection virale avec les mécanismes de défense de l'organisme et la constitution génétique de l'hôte modèle le **trajet du virus** dans l'organisme et détermine **l'expression clinique** de l'infection, c'est-à-dire la maladie. **Toute infection ne donne pas de maladie**. Nous distinguerons les infections aiguës et les infections chroniques.

1.4.1 Infections aiguës

Dans le domaine des **INFECTIONS AIGUËS**

1. On oppose **INFECTIONS LOCALISÉES** et **INFECTIONS GÉNÉRALISÉES.**
   Dans **les infections aiguës localisées**, le virus se multiplie au niveau de la porte d'entrée du virus dans l'organisme et s'y cantonne. **Porte d'entrée et organe cible (= organe dont l'infection donne les signes cliniques** de la maladie) **sont confondus**, d'où une **incubation courte**, de l'ordre de deux jours. L'exemple en est **la grippe.**
   Dans **les infections généralisées**, après infection et multiplication du virus au niveau de la porte d'entrée, l'infection gagne les **organes cibles situés à distance**, d'où l'existence d'un trajet par voie sanguine, lymphatique ou neuronale selon les virus, avec une **incubation** nécessairement **longue**, de l'ordre de deux semaines, si ce n'est plus.
   Rappelons que **le temps d'incubation de la maladie est le temps séparant la contamination initiale (ou contage) et l'apparition des premiers signes cliniques.**
   Un exemple **d'infection aiguë généralisée à incubation longue** : la **poliomyélite** où, après contage respiratoire ou digestif et trajet par voie sanguine l'infection, touche les motoneurones de la corne antérieure de la moelle (polio, en grec, signifie gris).
   Certaines maladies à incubation longue (pas toutes, malheureusement) laissent le temps à une vaccination efficace pour enrayer le développement de la maladie si cette vaccination intervient assez tôt après la contamination : cas de la variole, de la rougeole, de l'hépatite B, de la rage, le maximum d'efficacité étant obtenu par l'association au vaccin de l'administration d'immunoglobulines spécifiques **(sérovaccination)**.
2. **Une autre distinction essentielle oppose infection aiguë ASYMPTOMATIQUE et infection aiguë CLINIQUEMENT MANIFESTE**. Ainsi, dans l'infection à poliovirus, on observe un cas d'infection manifeste avec paralysies pour 100 cas d'infection asymptomatique. Pour la rougeole, c'est l'inverse puisque toutes les infections donnent l'éruption morbilleuse. A l'extrême, l'infection par le virus de la rage est toujours symptomatique et toujours mortelle.
   Le terrain joue un rôle : gravité de l'infection à herpes simplex chez le nouveau-né ou chez le nourrisson atteint d'eczéma, gravité générale des infections à *Herpesviridae* chez les sujets

immunodéprimés.
L'âge intervient, avec, paradoxalement pour certains virus, davantage de formes symptomatiques chez l'adulte que chez l'enfant : pour les infections à poliovirus (paralysies), virus de l'hépatite A (ictère), virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse).

3. **ÉRADICATION *versus* LATENCE. Toujours dans le cadre des infections aiguës, certaines évoluent non seulement vers la guérison mais, de plus, le virus se trouve éliminé** de l'organisme. C'est le cas d'infections plus ou moins graves initialement comme la grippe, les oreillons, les infections à poliovirus, la variole, la fièvre jaune. Dans d'autres cas, au-delà de l'infection initiale asymptomatique ou cliniquement manifeste, **malgré la guérison clinique, s'installe à vie dans l'organisme une infection latente**, non seulement asymptomatique mais sans multiplication virale. Ainsi, après la varicelle de l'enfance, le virus VZV persiste « dormant » dans les refuges que sont les ganglions nerveux sensitifs, l'infection pouvant s'y réactiver à l'âge mûr en donnant le zona.

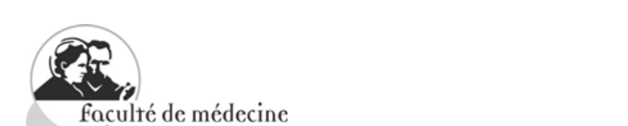
1.4.2 Infections chroniques

Au-delà de l'infection initiale asymptomatique ou cliniquement manifeste, persiste une infection chronique, plus ou moins symptomatique, mais active, avec risque de transmission à d'autres sujets : c'est le cas de **l'infection à HIV** où, après la primo-infection marquée par une multiplication virale intense, persiste une infection à bas bruit, partiellement contrôlée par le système immunitaire jusqu'à l'effondrement immunitaire final du SIDA marqué par, à nouveau, une multiplication finale intense.
Dans **l'infection par virus de l'hépatite B (HBV)**, l'évolution chez **l'adulte** se fait 9 fois sur 10 vers la guérison complète, définitive. **Une fois sur 10** (chez l'adulte, mais 9 fois sur 10 chez le nouveau-né) persiste une infection plus ou moins intense, plus ou moins symptomatique, plus ou moins contagieuse, avec à terme un risque de complications sous forme d'insuffisance hépatique, de cirrhose ou de cancer primitif du foie. Chez le **nouveau-né** contaminé par sa mère, l'évolution vers l'infection chronique est au contraire quasi constante, du moins en l'absence de sérovaccination contre l'HBV. Pour le **virus de l'hépatite C (HCV)**, l'évolution chronique survient dans 70 % à 80 % des cas, avec là aussi risque de cirrhose et de cancer primitif du foie.

1.5 Lutte contre les infections virales

1.5.1 Immunothérapie passive

C'est l'administration à titre préventif d'immunoglobulines humaines préparées à partir du plasma de donneurs, et injectées généralement par voie intra-musculaire.
Donneurs de sang tout-venants pour la préparation **d'immunoglobulines ordinaires** efficaces dans la prévention de la **rougeole** et de **l'hépatite A.**
Des donneurs sélectionnés fournissent des **immunoglobulines spéciales** visant tel ou tel virus.



Trois exemples : les immunoglobulines **varicelle-zona** obtenues grâce à des donneurs convalescents de zona (non disponible en France) ; les immunoglobulines **antirabiques** provenant de sujets vaccinés contre la rage ; les immunoglobulines anti-**HBs** contre le virus de l'hépatite B, obtenues à partir de plasmas riches en anticorps contre ce virus.
La perfusion de CTL spécifiques d'un virus donné est une méthode encore expérimentale, tentée dans certaines infections à *Herpesviridae* chez les personnes immunodéprimées.

1.5.2 Immunothérapie active

C'est la vaccination

1.5.2.1 Vaccins inactivés (« tués »)

Ce sont des préparations de virus dont on a - par traitement physico-chimique (chaleur ou formol par exemple) - détruit le pouvoir infectieux sans en altérer le pouvoir immunogène. Ce sont des **antigènes inertes**, injectés par voie intra-musculaire, sous cutanée voire intradermique, pour stimuler le système immunitaire et protéger l'organisme vis-à-vis d'une infection future éventuelle par le virus correspondant.

1.5.2.2 Vaccins atténués (« vivants »)

Ils visent le même but, mais ce sont des **mutants** du virus vis-à-vis duquel on veut protéger l'organisme, **mutants non pathogènes - du moins pour l'homme aux défenses normales** - et administrés sous forme infectante, éventuellement par voie naturelle : exemple des poliovaccins oraux. **Deux contre-indications** : les états d'affaiblissement des défenses antivirales - les états **d'immunodépression** notamment - et la **grossesse.**

1.5.2.3 Trois nouvelles catégories de vaccin

1. les vaccins à base de **protéines recombinantes**, c'est-à-dire fabriquées par des cellules en culture ayant incorporé par génie génétique un gène viral (exemple : le vaccin actuel contre l'hépatite B est de l'antigène de surface du virus, produit par des cellules en culture ou dans d'autres cas par des levures) ;
2. les peptides viraux produits par **synthèse chimique** ;
3. la vaccination par inoculation d'un **gène viral** isolé sous forme d'ADN nu, encore expérimentale, semble très prometteuse. Il peut s'agir d'un segment d'ADN viral soit « nu » (approche encore expérimentale), soit intégré par « transgenèse » dans un vaccin vivant (la vaccination des renards contre la rage utilise un vaccin antivariolique ayant intégré le gène de la glycoprotéine d'enveloppe du virus de la rage).



1.5.3 Chimiothérapie antivirale

C’est l’introduction dans l’organisme de molécules de synthèse pour inhiber la multiplication virale

Analogues nucléosidiques antiviraux

HSV, VZV	CMV	HIV	HIV	HIV	HIV, HBV
ACV	DHPG	AZT	ddC	ddI	3TC
atoxique	radiotox	myelotox	neurotox	pancréototox	peu tox
ACV-MP	DHPG-MP	AZT-MP	ddC-MP	ddI-MP	3TC-MP
ACV-DP	DHPG-DP	AZT-DP	ddC-DP	ddI-DP	3TC-DP
ACV-TP	DHPG-TP	AZT-TP	ddC-TP	ddI-TP	3TC-TP

Kinase virale
Kinase cellulaire

ADNpolymérase virale

CMV, HSV (ACV résistant)
PFA (analogue de pyrophosphate)
néphrotoxique
O- O P COO- O- 3 Na+

HIV type 1
INNTI
(Inhibiteurs non nucléosisdiques de la transcriptase inverse)

Arrêt de la synthèse de l'ADN viral

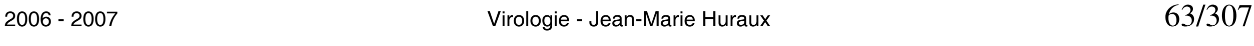
Protéase de l'HIV
Site actif
Inhibiteur de la Protéase de l'HIV
Arrêt de la maturation des virus

Trois exemples d'analogues nucléosidiques antiviraux

Guanosine (5' OH, 3' OH) — AcycloGuanosine = Aciclovir — Thymidine (5' OH, 3' OH) — IododésoxyUridine (5' OH, 3' OH) — AzidoThymidine (5' OH, 3' N3)

[En cartouche : la modification de l'analogue par rapport au nucléoside naturel] **Cours I - illustration 18/19**

Elle comporte de grandes difficultés théoriques. Elle ne vise pas directement les virus eux-mêmes ; une fois fabriqués, les virus sont par eux-mêmes métaboliquement inertes, et leurs constituants ne peuvent être détruits sans risque pour les constituants cellulaires de l’hôte. La **chimiothérapie antivirale vise la fabrique à virus, nos cellules**, où elle prétend rectifier le métabolisme, inhiber la déviation métabolique qui mène à la synthèse des constituants viraux, sans altérer le métabolisme cellulaire normal, sans cytotoxicité. Les **antiviraux** applicables à l’organisme sont « virostatiques » et non virucides. Voici des exemples de chimiothérapie.



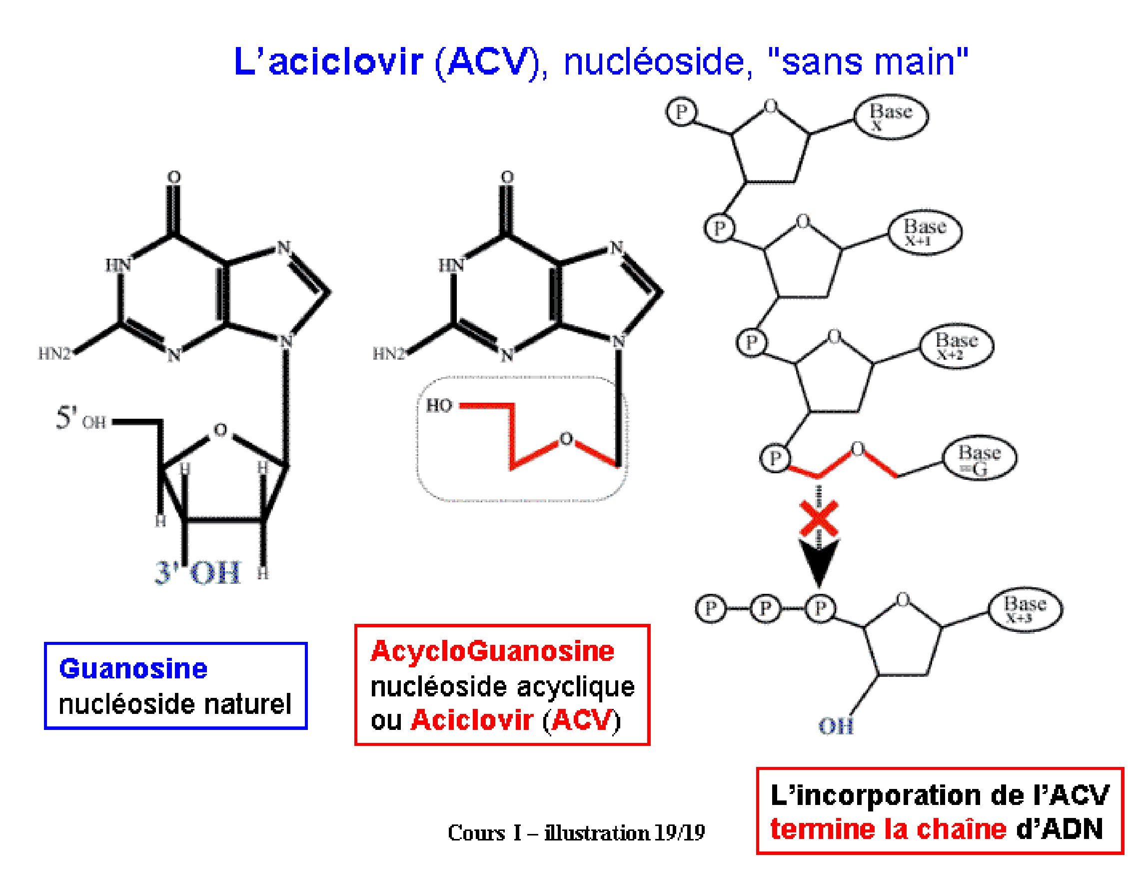


1.5.3.1 IDU (Iduviran®)

C'est le 1er antiviral ; mis au point par William Prusoff c'est un nucléoside artificiel à base modifiée, iodée. C'est la 5 iodo 2' désoxyuridine, analogue structural de la 5 méthyl 2' désoxyuridine qui est la thymidine, le nucléoside caractéristique de l'ADN. L'IdU est comme tout nucléoside actif sous la forme triphosphorylée (IdUTP).
Ainsi, l'ADN se répliquant en présence d'IdU va incorporer de l'IdU à la place de la thymidine. Il en résulte des erreurs de codage, de sorte que, par voie générale, l'IdU est, expérimentalement, aplasiant, tératogène, cancérigène, hépato-toxique, alopéciant. Son usage thérapeutique n'est possible que par voie locale dans les conditions très particulières de la **kératoconjonctivite herpétique** où l'ADN des cellules cornéennes à divisions très espacées incorpore infiniment moins d'IdU que l'ADN viral à réplication rapide.

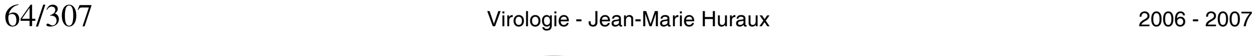
1.5.3.2 Aciclovir (ACV)

C'est le 1er antiviral bien toléré, mis au point par Gertrude Elion ; il a pour nom scientifique l'acycloguanosine. Dans ce nucléoside artificiel, la modification ne porte pas sur la base, la guanine, mais sur le pentose remplacé par une structure acyclique, une chaîne hydrocarbonée linéaire, et donc dépourvue de 3'OH (et voir plus loin **Cours II illustration II-9 (voir page 64)**)



Cours I – illustration 19/19

L'ACV est principalement utilisé dans la prévention et le traitement des infections à herpès simplex virus **(HSV-1 et -2)** et à virus de la varicelle et du zona **(VZV).**





Ce nucléoside agit, comme tout nucléoside (et comme l'IdU), sous la forme de nucléotide triphosphate ACV-TP, mais deux phénomènes vont faire de l'ACV un produit **très peu toxique** par voie générale (intraveineuse, ou orale).

1. D'abord le fait que **la 1ère phosphorylation en ACV-MP (monophosphate) n'est assurée que par une enzyme virale, la thymidine kinase (TK) de l'HSV et du VZV**. Cela fait que l'ACV n'est actif **que dans les cellules infectées** par ces virus.
2. L'ACV-TP interagit de façon élective avec une autre enzyme virale, **l'ADN polymérase de l'HSV et du VZV**, sans interagir avec aucune des ADN polymérases cellulaires. La production d'ADN viral sera bloquée, de deux façons : tantôt l'ADN polymérase virale est bloquée de façon compétitive par l'ACV-TP agissant comme **leurre**, tantôt l'ACV-TP est incorporé dans la chaîne d'ADN viral en formation, ce qui bloque la croissance de cet ADN viral car **l'ACV est un arrêt de chaîne, une butée** : cela par manque du radical 3'OH nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate (liaison sucre-phosphate constituant le montant de l'échelle pour la construction de l'ADN, les paires de base appariées constituant les barreaux). L'ACV-TP agit donc comme leurre et comme butée. D'où un excellent index de sélectivité (rapport de la dose cytotoxique sur la dose antivirale) de l'ordre de 1 000 à 10 000. En termes de spécificité antivirale, d'atoxicité, l'ACV n'a guère d'équivalent dans la pharmacopée antivirale. Tout vient de ce que l'action de l'ACV passe par deux enzymes virales : la TK virale, enzyme activatrice et l'ADN polymérase virale, enzyme cible.
   Grâce à sa TK, le virus est assez stupide pour activer l'antiviral qu'on lui présente ! mais il apprend à résister !!

1.5.3.3 Nucléosides anti-HIV

L'azidothymidine (AZT), premier antiviral anti-HIV, est, elle aussi, un **nucléoside** à base normale mais à pentose modifié : **sans 3'OH**, remplacé par un radical azide N3 ; c'est donc un 2' 3' didésoxynucléoside (ddN). Là encore, l'AZT nécessite, pour être active, une triphosphorylation en AZT-TP. La différence avec l'ACV est que les 3 étapes de phosphorylation de l'AZT sont toutes assurées par des kinases cellulaires. Heureusement, car l'HIV ne code aucune kinase. Cela étant, sa transcriptase inverse (reverse transcriptase, RT) est spécifiquement sensible à l'AZT-TP avec, là encore, deux mécanismes possibles, leurre ou butée : ou bien inhibition de la RT ou bien incorporation de l'AZT-TP dans l'ADN proviral avec **arrêt d'élongation de chaîne**

(Peut-être avez-vous appris que ce mécanisme d'arrêt de chaîne est à la base du séquençage de l'ADN selon la technique de Sanger ou « dye terminator » qui utilise précisément des ddN, dont le ddC, autre nucléoside anti-HIV)

Une différence avec l'ACV est que l'AZT-TP n'est pas aussi bien ciblée que l'ACV-TP. L'AZT-TP, contrairement à l'ACV-TP, a une action parallèle sur l'ADN polymérase gamma (mitochondriale) de la cellule. Cela, joint au fait que **l'activation de l'AZT** en AZT-TP **se passe d'enzyme virale**, aboutit à ce que l'AZT soit notablement plus cytotoxique que l'ACV, avec des **effets secondaires**, indésirables (dommages collatéraux ou bavures, selon la terminologie belliqueuse à la mode) : anémie et neuropathies périphériques.

Les autres nucléosides anti-HIV privés de 3'OH [la didésoxyinosine (ddI), la didésoxycytidine (ddC), la d4T (didéhydrodésoxythymidine)] ont les mêmes mécanismes d'action que l'AZT (inhibition de la RT et arrêt de chaîne), avec également une cytoxicité notable, en particulier par inhibition de l'ADN polymérase gamma des mitochondries (index de sélectivité de l'ordre de 100 et non de 1000 comme c'est le cas de l'ACV). Seule la 3TC (la didésoxythiacytidine), qui n'a pas d'effet secondaire sur l'ADN polymérase gamma des mitochondries, est relativement bien tolérée.

1.5.3.4 Trois autres catégories d'anti-HIV ont été mises au point

- les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse** ou rétrotranscriptase (INNTI ou NNRTI en anglais) qui agissent spécifiquement sur l'HIV-1 (et non sur l'HIV-2).
- les **inhibiteurs de la protéase** de l'HIV (IP ou PI en anglais) (voir **chapitre 4 page 113**).
- les **inhibiteurs de la fusion**, fusion de l'enveloppe virale à la membrane cytoplasmique qui résulte de l'action de la gp41 virale. Le T20 est un peptide de synthèse qui bloque l'action de la gp41.

1.5.4 Mesures d'hygiène : *last but not least*

Elles sont **cruciales**. Ayant fait preuve d'une efficacité incontestable, indépendamment des vaccins et des chimiothérapies antivirales, elles restent à **la base de la lutte** contre les infections virales et sont dans bien des cas les seules mesures disponibles.
Ce sont la fourniture en **eau** potable, une **alimentation** quantitativement et qualitativement suffisante, le **lavage des mains**, la lutte et la **protection contre moustiques, l'éducation** et notamment l'éducation **sexuelle**, les **bonnes pratiques de soins** et notamment la **désinfection du matériel** et le **contrôle des dons de sang.**

1.6 Points importants

- Les virus sont des agents **infectieux tout à fait particuliers**, ni bactéries, ni parasites. Ils comportent deux ou trois éléments structuraux essentiels : le **génome (ADN ou ARN)**, la capside (tubulaire ou icosaédrique) et, **pour certains, l'enveloppe**. La classification actuelle des virus repose sur leur structure, la nature du génome, la conformation de la capside et la présence ou absence d'enveloppe, et de plus en plus sur les données de séquençage des génomes viraux. Les virus à ARN sont sujets à une grande variabilité génétique.
- Les agents des encéphalopathies spongiformes sont très à part, **ATNC** pour agents transmissibles non conventionnels, c'est à dire ni bactéries, ni parasites, ni virus. Non immunogènes, **purement protéiques semble-t-il selon l'hypothèse du prion**, ils résistent extraordinairement aux procédures les plus courantes d'inactivation des agents infectieux. Ils sont à l'origine de la maladie de Creuztfeldt-Jakob, inéluctablement mortelle.
- La propagation des virus dans la population diffère grandement selon qu'ils ont ou n'ont pas d'**enveloppe**, celle-ci étant un **point de fragilité du virus.**
- **Les virus** ne *se* multiplient pas mais, passifs, **ils se font répliquer par les cellules** humaines en trois phases essentielles : initiation de l'infection, réplication et expression du génome viral, relargage de nouveaux virus hors de la cellule. Cela fait intervenir des **ARN messagers viraux** et des **enzymes virales** qui sont des **cibles** potentielles de **chimiothérapie antivirale.**
- La cible du virus étant la cellule, la réplication virale y a des conséquences diverses : selon les cas, **infection lytique, infection « tempérée » ou infection « transformante ».**
- Au niveau de l'organisme entier, **l'expression clinique est très diverse** selon les cas : infec-

tion inapparente *versus* infection manifeste, infection aiguë *vs* infection chronique, infection totalement régressive *vs* infection latente à vie avec possibilité de réveil (récurrence) de l'infection, infections mortelles *vs* infections curables spontanément.

— L'organisme dispose de **trois lignes de défenses** : successivement les barrières cutanéo-muqueuses, l'immunité naturelle, innée, et l'immunité acquise, spécifique. Il existe des coopérations étroites entre les différents acteurs de l'immunité. Les virus ont des **mécanismes d'échappement à ces défenses.**
— Le parcours de l'infection dans l'organisme oppose, d'une part les **infections localisées** à **incubation courte** où **porte d'entrée et organe-cible** sont **confondus**, et d'autre part les **infections généralisées** à **incubation longue** où l'**organe cible est distinct et loin de la porte d'entrée** du virus dans l'organisme ; une longue incubation laisse souvent **place à une séro-vaccination post-contamination**, capable, si elle est précoce, d'éviter l'atteinte de l'organe-cible, donc la maladie.
— Les **thérapeutiques antivirales**, pour certaines, reproduisent ou renforcent nos moyens de défense contre l'infection virale (**interférons, immunoglobulines, vaccins**). Pour d'autres, on introduit dans l'organisme les molécules artificielles de la **chimiothérapie antivirale**, qui s'opposent à diverses phases de la réplication virale.
— **Hygiène et vaccinations restent des éléments essentiels** de la lutte contre les virus.


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 2

Les *Herpesviridae* - 1ère partie (HSV et VZV)

2.1 Généralités sur les *Herpesviridae*

La famille des *Herpesviridae* comporte près de 120 herpèsvirus. Les 8 herpesvirus strictement humains sont répartis dans les 3 sous-familles des *Herpesviridae*

Herpesviridae : une ancienne famille, de 120 espèces, apparue il y a 300 millions d'années

Co-évolution et cospéciation entre les virus et l'hôte : de l'huître à l'homme, en passant par la grenouille et l'éléphant

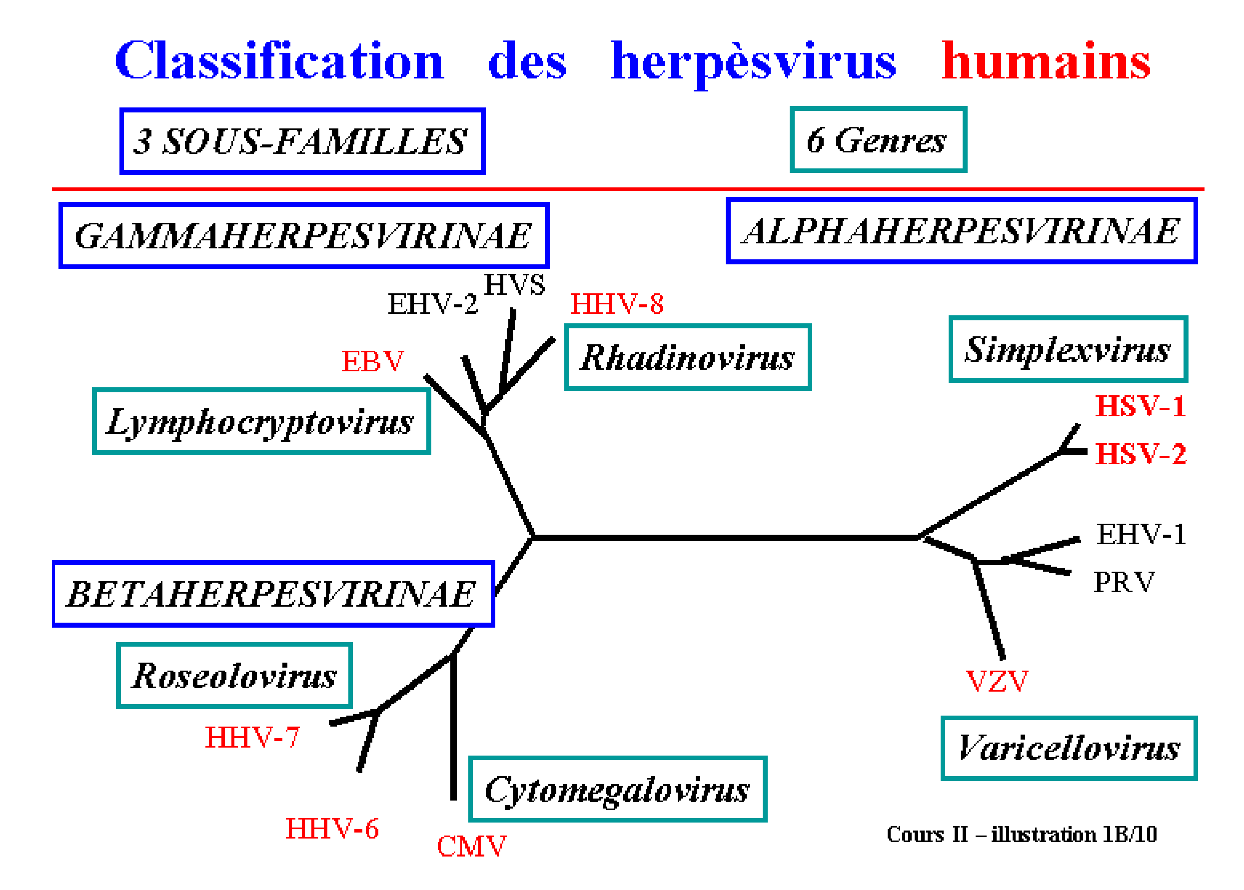


Modus vivendi fondé sur un compromis entre
- les défenses anti-virales de l'hôte
- l'échappement du virus à ces défenses



Cours II – illustration 1A/10





(voir plus loin, illustration III-2 (voir page 97)) :

Alphaherpesvirinae

— le virus de l'herpès proprement dit, ou herpes simplex virus (HSV), de type 1 ou de type 2 (HSV-1 ; HSV-2).
— le virus de la varicelle et du zona ou herpesvirus varicellæ (VZV)

Betaherpesvirinae

— le cytomégalovirus (CMV)
— 6e et 7e herpèsvirus humains (HHV-6, HHV-7)

Gammaherpesvirinae

— le virus EPSTEIN-BARR ou virus E-B (EBV)
— le 8e herpèsvirus humain (HHV-8)

Ces herpèsvirus ont en commun certains caractères. Ce sont des **virus à ADN de poids moléculaire élevé** (150 à 230.000 paires de bases), codant donc un grand nombre de protéines (une centaine). Ils ont une capside **icosaédrique** faite sur le même modèle (162 capsomères, à titre indicatif). Ils ont un **péplos** ou enveloppe, dérivé de la membrane nucléaire.

En effet, l'encapsidation de l'ADN viral à l'intérieur de la capside se fait dans le noyau, puis le virus quitte le noyau par bourgeonnement de la membrane nucléaire ; l'acquisition de l'enveloppe définitive se fait par bourgeonnement de la membrane de l'appareil de Golgi, modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales. L'ECP des herpèsvirus, quand il existe (HSV, VZV, CMV), consiste donc principalement en modifications du noyau, avec inclusion nucléaire.
Au niveau moléculaire la **réplication** des ***Herpesviridae*** comporte **trois phases** : « très précoce » avec synthèse de protéines activatrices ; « précoce » avec synthèse de protéines enzymatiques dont une ADN polymérase virale ; et « tardive » avec synthèse des composants protéiques de la capside et des glycoprotéines d'enveloppes. La réplication de l'ADN viral sépare les phases précoces et tardives.

Réplication des *Herpesviridae*

Expresssion successive de trois lots de gènes viraux

α ou très précoces, β ou précoces, γ ou tardifs

α	β	Pivot de la réplication	γ ***
Protéines activatrices →	Enzymes de synthèse du DNA viral dont : DNAPolymérase v* TK v des HSV et VZV ** →	Réplication du DNA v →	Protéines structurales du virus : de capside, tégument, enveloppe

* cible de tous les antiviraux actuels actifs sur ces virus
** activateur indispensable de l'aciclovir

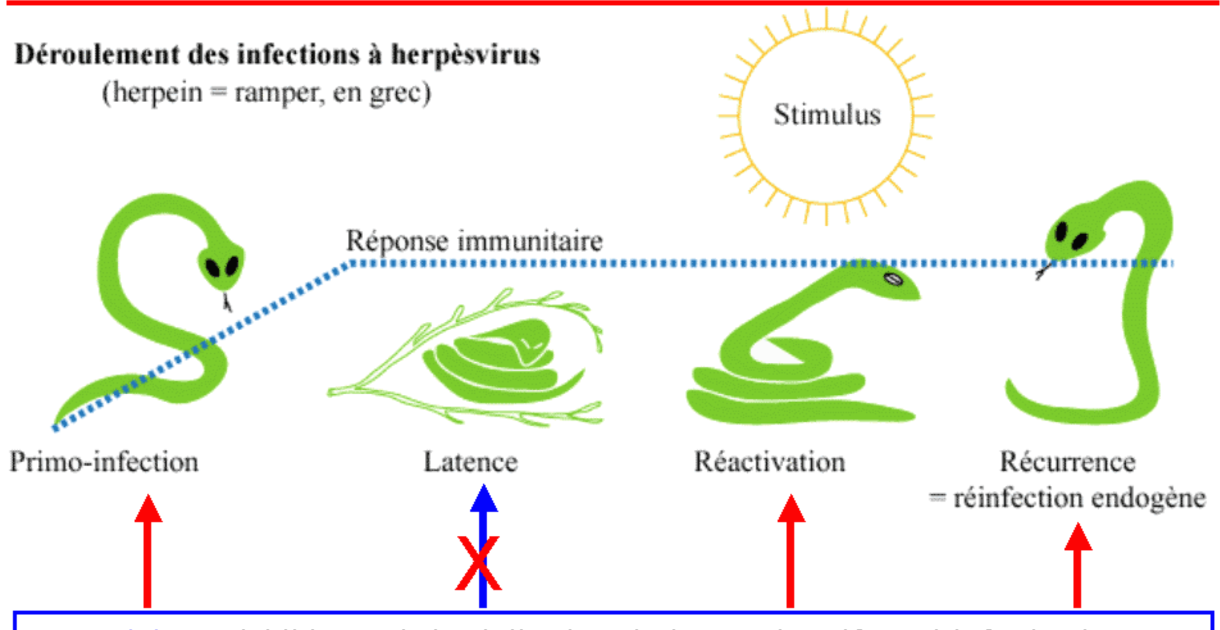
Cours II – illustration 2/10

*** distinguer les γ-1, transcrits sur le DNA viral entrant, des γ-2, transcrits sur les DNA viraux néosynthétisés

La réplication de l'ADN viral, très différent de l'ADN cellulaire, ne peut être assurée par les enzymes cellulaires : elle exige la synthèse préalable, en phase précoce, de **l'ADN polymérase virale**. Celle-ci est la **cible des antiviraux** actuellement disponibles. Les HSV et le VZV ont de plus une thymidine kinase virale, le CMV et l'HHV-6 ont une phosphotransférase, ces enzymes phosphorylant les nucléosides naturels mais aussi les nucléosides synthétiques antiviraux, phosphorylation indispensable à leur activité.
Enfin, le péplos est très fragile. D'où une transmission inter-humaine directe de l'infection, nécessitant des **contacts étroits, intimes.**
Certains de ces virus ont un pouvoir cancérigène, dans des conditions particulières (EBV et HHV-8)
Du point de vue étymologique, herpès vient du grec et implique l'idée de ramper comme un **ser-**



pent (**illustration II-3A**). De fait, après primo-infection, ces virus herpétiques restent tapis dans l'organisme sous forme « dormante », réalisant une **« infection latente »** qui les soustrait au système immunitaire comme aux antiviraux (camouflage). Ainsi, ces virus qu'on ne peut éradiquer deviennent, après la primo-infection, des constituants de notre organisme. C'est une façon de **pallier leur fragilité** dans le milieu extérieur. L'infection latente peut **se réactiver**, donnant alors une **réinfection endogène, ce qu'on appelle une récurrence**. Les récurrences sont l'occasion d'une **excrétion** virale, souvent asymptomatique, assurant l'infection de nouveaux hôtes.



Cours II – illustration 3A/10

Quant au siège de l'infection latente, pour les HSV-1 et 2 et le VZV **« dermoneurotropes »**, il s'agit du ou de ganglion(s) sensitif(s) du territoire de la primo-infection. Pour les autres *Herpesviridae* humains qualifiables de **leucotropes**, il s'agit des cellules immunes.



Herpèsvirus humains : siège de l'infection latente

HSV	Corps cellulaire des neurones des ganglions sensitifs : ganglion de Gasser (Trijumeau) pour HSV-1, ganglions sacrés pour HSV-2
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes
CMV	Cellules CD34 de la moelle, monocytes-macrophages, cellules endothéliales
EBV	Lymphocytes B mémoires
HHV-6	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales
HHV-7	Cellules mononucléées du sang périphérique, cellules épithéliales
HHV-8	Lymphocytes B

Cours II – illustration 3B/10

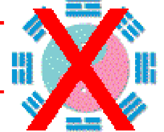
Les **herpèsvirus** se propageant surtout directement de cellule à cellule, **cellules NK** et **CTL** ont le **rôle principal** dans les défenses antivirales

Ces gros virus à grand génome, riches en protéines immunogènes, seraient des cibles faciles pour nos défenses antivirales, s'ils ne consacraient nombre de leurs gènes à **contrer nos défenses**. Soit passivement par **camouflage** grâce aux gènes de **latence**. Soit activement par **sabotage** de la présentation des antigènes par le CMH, de la lyse des cellules infectées par les CTL, de l'action des Interférons …etc, cela par des **leurres** = homologues de protéines cellulaires modifiées produites grâce à des gènes pris aux cellules par **piraterie** génique.

Ainsi au cours d'une **co-évolution** sur des millions d'années, homme et *Herpesviridae* ont trouvé un ***modus vivendi*** leur évitant la destruction mutuelle, bon nombre d'infections étant asymptomatiques ou bénignes. Cependant cette situation est **remise en question en cas d'immunodépression, qui majore les manifestations cliniques de l'infection par *Herpesviridae***. Ainsi, les herpèsvirus sont des êtres craintifs et sournois ; l'immunodépression les rend méchants.

Un site très utile : www.ihmf.org

	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV	EBV	HHV-6	HHV-8
Primo-infection (PI)	Stomatite	PI génitale	Varicelle (infection généralisée)	Syndrome mononucléosique	MNI	Roséole	?
Réinfections (RI)	Herpès labial récidivant	Herpès génital récidivant	Zona (infection localisée)				?
Transmission Mère→Enfant (TME)	PI >> RI		Rare	PI >> RI	Non décrite	Pathogénicité à explorer	?
Gravité pour les nouveau-nés (NN)	Herpès néonatal : mortalité 50 %, séquelles chez 50 % des survivants		Varicelle congénitale ou néonatale	MIC ~ une infection congénitale sur 30 associée surtout une PI maternelle	Non	Non	Non
* **Gravité pour les personnes aux défenses fragilisées**	Herpès progressif Eczéma herpétisé	Herpès progressif	Varicelle maligne. Zona progressif	Opportuniste majeur du SIDA, des greffes (même R+), des traitements anticancéreux; gravité de la PI chez les R-D+	Lymphomes	Encéphalite Hépatite Aplasie	Maladie de Kaposi Maladie de Castleman, Lymphome des séreuses
Pathogénicité particulière	Encéphalite aiguë nécrosante de l'adulte mûr, souvent par RI endogène		Pneumonie grave par varicelle de l'adulte. Algies post-zona (APZ) après 60 ans	Reprise de rétinite du SIDA et pneumonie interstitielle des greffés de moelle, à la sortie de l'immunodépression			

*L'immunodépression remet en question  le *modus vivendi* entre virus et hôte

Cours II – illustration 4/10



Expression clinique des infections opportunistes à herpèsvirus

Virus	Infection opportuniste
Herpes simplex (HSV)	Herpès cutanéo-muqueux extensif
Varicelle-zona (VZV)	Varicelle maligne, zona multimétamérique
Cytomégalovirus (CMV)	Pneumopathie, rétinite, encéphalite, colite
Epstein-Barr (EBV)	Lymphomes B non hodgkiniens
Herpèsvirus humain 6 (HHV-6)	Pneumopathie, rétinite, encéphalite, hépatite
Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)	Maladie de Kaposi, maladie de Castleman, lymphome primitif des séreuses

Cours II – illustration 5/10

2.2 Les deux virus de l'herpès, ou herpes simplex virus type 1 et type 2 (HSV-1, HSV2)

Ce sont des virus **dermo-neurotropes** donnant après la primo-infection une infection latente dans le ganglion sensitif du territoire de la primo-infection. C'est le ganglion de Gasser après primo-infection orale par HSV-1, les ganglions sacrés après primo-infection génitale par HSV-2. Cela assure la persistance du virus dans la population. A partir de ces sites d'infection latente peuvent survenir des réactivations conduisant à des poussées d'herpès récurrent (ou récidivant) ou à des excrétions asymptomatiques de virus dans la salive ou les sécrétions génitales. Cela assure la dissémination de l'infection aux personnes réceptives. A côté des manifestations cutanéo-muqueuses banales, localisées, de l'herpès oral et de l'herpès génital, on observe dans certaines conditions des infections mortelles où l'usage de l'aciclovir a un intérêt vital.

2.2.1 L'HSV-1 et l'HSV-2 se partagent le corps

L'HSV-1 responsable de l'herpès oral, règne au-dessus de la ceinture, avec infection latente du ganglion de Gasser, l'HSV-2 responsable de l'herpès génital, au-dessous de la ceinture, avec infection latente des ganglions sacrés. **Cependant** les contacts oro-génitaux peuvent remettre en question ce partage du territoire.
Il existe une **immunité croisée mais partielle** seulement entre HSV-1 et HSV-2.
Ainsi, une primo-infection orale et même des réinfections endogènes avec l'HSV1, n'empêchent pas de s'infecter ultérieurement avec l'HSV-2 au niveau génital.
Nous examinerons donc ce que donnent **habituellement** chez l'homme, la primo-infection et les réinfections endogènes par l'HSV-1, puis la primo-infection et les réinfections endogènes par l'HSV-2. Nous verrons ensuite quatre infections **inhabituelles, graves**, qui font intervenir tantôt l'HSV-1 et tantôt l'HSV-2.

2.2.2 Manifestations habituelles des infections à HSV-1

Fréquence des infections asymptomatiques par HSV

- **Des primo-infections**
  - **9/10 des primo-infections orales**
  - **2/3 des primo-infections génitales**

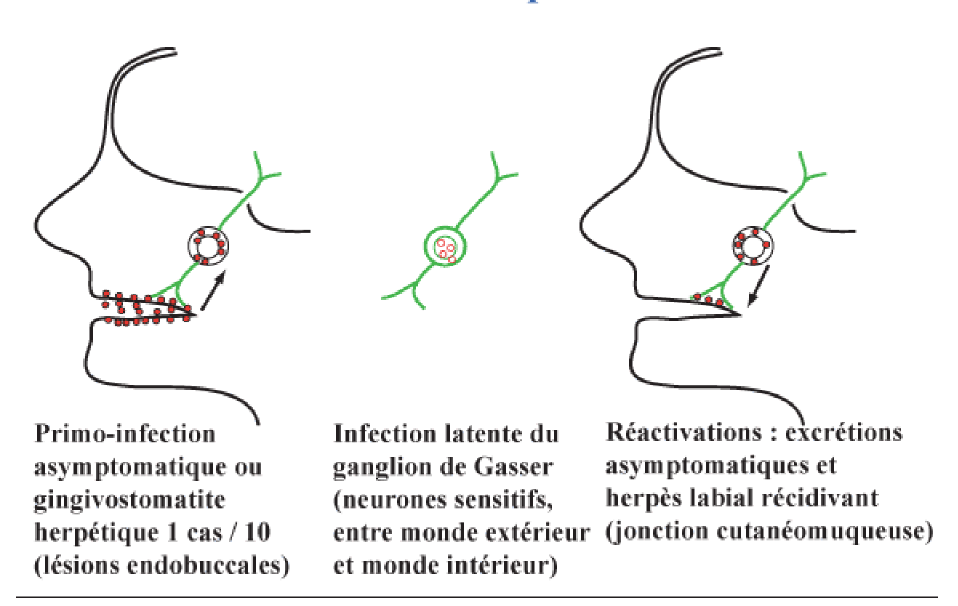
- **Des réactivations orales ou génitales :**
excrétions asymptomatiques salivaires et génitales

→ Fréquences des contaminations "innocentes" pour
- **2/3 des infections génitales**
- **2/3 des infections du nouveau-né**

Cours II – illustration 6A/10

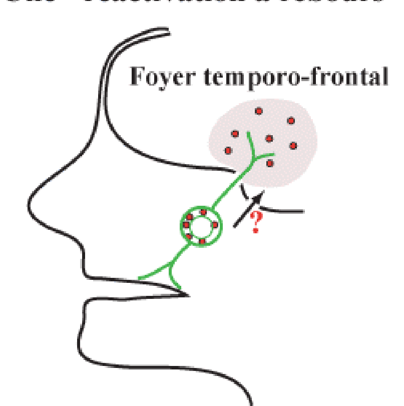


Infection orale par HSV-1



Mécanisme supposé de l'encéphalite nécrosante herpétique de l'adulte.

Une "réactivation à rebours" ?



Une urgence ! ACV i.v.

à fortes doses : 15 mg/kg/8h voire 20 mg/kg/8h, (sans attendre les résultats de la PCR HSV dans le LCR) durant 21 jours

à faire suivre d'un traitement oral (ACV ou ValACV) durant 3 à 4 mois
NB : ne fait pas l'objet d'un consensus

Cours II - illustration 6B/10

Revoir illustration II-4 (voir page 74)
Selon les populations, 50 % à près de 100 % des adultes sont infectés par HSV-1.

1. C’est vers 6 mois à un an, après la perte des anticorps maternels, que la plupart des personnes s’infectent par HSV-1 à partir de l’excrétion salivaire d’une personne de l’entourage, enfant ou adulte. Des études sérologiques ont prouvé que le plus souvent cette PRIMO-INFECTION orale est **inapparente**. Ce n’est que **chez 10 à 15 % des personnes** qu’elle donne des manifestations cliniques : **une gingivo-stomatite** faite de vésicules multiples sur la muqueuse buccale et sur les lèvres.
   Sur les muqueuses, les vésicules sont fragiles et elles s’ulcèrent rapidement. Ces **ulcérations** sont douloureuses et gênent considérablement l’alimentation, de sorte qu’on est parfois ame-



né à nourrir ces jeunes enfants par perfusion intra-veineuse, ou par sonde nasopharyngée, le temps que les lésions guérissent. Il s'y associe habituellement de la fièvre et des adénopathies cervicales, parfois une virémie.
La gingivo-stomatite herpétique s'accompagne parfois d'un **panaris herpétique** des doigts ou des orteils, par auto-inoculation (succion). Un panaris herpétique s'observe parfois chez les dentistes ; l'incision chirurgicale est contre-indiquée : il n'y a pas de pus.
Cette primo-infection suscite une réponse immunitaire locale et générale avec l'apparition d'anticorps (séroconversion).

2. Après guérison de cette primo-infection, nombre de personnes ont des **RÉCURRENCES**, dans le même territoire que la primo-infection, cela **malgré la présence d'anticorps**. L'infection est plus limitée que durant la primo-infection : **bouquet de vésicules** à la jonction de la peau et de la muqueuse buccale, sur le bord des lèvres : c'est **l'herpès labial récidivant**. Il existe également des récurrences inapparentes cliniquement, se limitant à des **excrétions salivaires asymptomatiques d'HSV-1**. Herpès labial récidivant et excrétion salivaire asymptomatique permettent la diffusion de l'infection aux individus plus jeunes et réceptifs.
3. L'explication de ces phénomènes est la suivante : entre la primo-infection et la ou les récurrences, le virus reste **LATENT** dans l'organisme, précisément dans le **corps cellulaire des neurones sensitifs périphériques innervant le territoire de la primo-infection (II-6)**. Ces corps cellulaires forment un renflement, un **ganglion sensitif** sur la racine postérieure des nerfs. Pour la cavité orale, le nerf sensitif est le trijumeau dont la racine postérieure porte le ganglion de **GASSER**. Le virus y est latent, sous forme d'ADN viral, sans particules virales visibles en microscopie électronique.
Chez certaines personnes, ce virus latent est soudain répliqué dans le corps cellulaire des neurones sensitifs, **(réactivation)** et gagne par **voie neuronale centrifuge** la jonction cutanéo-muqueuse, donnant là les vésicules caractéristiques de la **récurrence d'herpès labial** qui est donc une **réinfection endogène**. Le virus est présent dans les vésicules mais entre les récurrences, il n'est pas retrouvé dans la peau, ni dans les muqueuses.
Paradoxalement, la réactivation de l'infection dans le ganglion de Gasser ne détruit pas le ganglion, alors que le virus est très neurotrope.
Le terme **virus de sortie** souvent employé par les cliniciens est très approprié.
Qu'est-ce qui induit cette multiplication virale intermittente, cette réactivation ? Ce sont des **stimulus divers** qui, chez certaines personnes, sont la fièvre, quelle qu'en soit la cause, mais plus particulièrement certaines infections bactériennes, comme la méningite cérébro-spinale, la pneumonie à pneumocoque, la leptospirose ictéro-hémorragique ; chez d'autres personnes c'est l'approche des règles ou l'exposition aux rayonnements ultraviolets, le séjour en montagne, les contrariétés pour l'herpès labial.
A défaut de connaître le mécanisme intime des récurrences d'herpès labial, on peut seulement constater que la latence siège dans une cellule vraiment très particulière, le neurone sensitif, en relation tant avec le monde extérieur et ses agressions physiques qu'avec le monde intérieur et ses affects, entre soma et psyché. D'où le caractère psychosomatique de l'herpès labial récurrent.
En tout cas, **la plupart des personnes bien portantes ont de temps en temps de l'HSV-1 sur les lèvres, dans la salive et c'est essentiellement par la salive des personnes de leur entourage que les enfants très tôt s'infectent avec l'HSV-1.**

2.2.3 Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)

L'HSV-2 est présent dans les sécrétions génitales et c'est surtout lors des premiers rapports sexuels que survient la primo-infection. Primo-infection asymptomatique dans 2/3 des cas, manifeste dans l'autre tiers sous forme de vésicules sur le gland et le prépuce, ou sur la vulve et le vagin, voire le col utérin, donnant une vulvo-vaginite avec cervicite. Ce sont des **vésicules ulcérées**, douloureuses. Cette primo-infection à HSV-2 s'accompagne souvent de fièvre, d'adénopathies inguinales, parfois d'une rétention d'urine, et même de méningite à liquide clair. La fréquence de l'herpès génital augmente inévitablement avec le nombre de partenaires sexuels, comme pour toute **MST**. La femme est plus susceptible que l'homme à la contamination, en raison d'une plus grande surface de la muqueuse génitale.
Les récurrences qui frappent certaines personnes sont moins intenses que la primo-infection, mais cependant douloureuses. L'HSV-2 reste latent dans les **ganglions sacrés**. C'est de là que viennent les poussées d'**herpès génital récidivant** mais aussi une **excrétion asymptomatique** intermittente de virus rendant la personne potentiellement contagieuse, même en l'absence de lésions. On parle alors de **« contamination innocente ».**
À noter que l'herpès génital récidivant facilite la contamination sexuelle par HIV, comme toute affection génitale ulcérative. Le risque d'acquisition de l'HIV s'en trouve doublé.
L'herpès génital de la petite fille peut être dû à un abus sexuel, mais aussi à une contamination par le linge de toilette d'un parent atteint d'herpès génital ou labial, ce qui impose vigilance et discernement !

2.2.4 Infections graves

A côté de ces manifestations génantes, les HSV-1 et HSV-2 peuvent donner **quatre infections graves**.

2.2.4.1 Parfois la primo-infection à HSV-1 touche l'œil

Il peut s'agir simplement d'une **conjonctivite**, se traduisant par une congestion de la conjonctive oculaire et palpébrale. L'œil est rouge, avec impression de douleur ou de « sable dans l'œil ». Il arrive que l'infection dépasse la conjonctive pour toucher la cornée, ce qui donne alors une **kératite**. Une kératite avec ulcère dendritique (= dentelé en feuille de fougère) est pathognomonique de l'herpès oculaire. C'est une infection grave, car les lésions de la cornée peuvent laisser une cicatrice fibreuse opaque, appelée **taie**. Si elle se trouve face à la pupille, elle rend aveugle. Cette taie peut se constituer lors d'une **kératite** de primo-infection ou plus souvent lors de récurrences. Il arrive que le passage de la conjonctivite à la kératite soit dû à l'application locale de corticoïdes.
C'est une lourde erreur que de donner un collyre aux corticoïdes à une personne qui a un œil rouge pour calmer la douleur, sans avoir auparavant éliminé une conjonctivite herpétique. On risque en effet une **perforation de la cornée.**

2.2.4.2 L'herpès du nouveau-né est une infection encore plus grave

Herpès génital maternel. Propositions pour éviter l'herpès néonatal

Quatre situations maternelles		Fréquence chez les mères d'enfants infectés	Risque d'herpès pour l'enfant	Conduite proposée
I	Lésions d'infection génitale initiale, dans le mois avant l'accouchement.	Rare	env. 50%	- Césarienne, - ACV, pour la mère et l'enfant.
II	Lésions d'herpès génital récidivant à l'accouchement.	+	≤ 2%	- Césarienne (en discussion), - Pas d'ACV, sauf facteurs de gravité.
III	Pas de lésions en *prepartum*, mais histoire d'herpès génital, chez la mère ou le conjoint.	++	env. 1/1 000	- Préservatifs durant la grossesse, - Recherche d'une excrétion génitale de virus par culture lors du travail, - Puis désinfection vulvovaginale, - Et accouchement par voie basse, atraumatique.
IV	Aucune histoire d'herpès génital, <u>ni</u> chez la mère, <u>ni</u> chez le conjoint.	+++ 2/3 des cas 0,1 à 1% des femmes enceintes tout-venant ont une excrétion génitale asymptomatique d'HSV	env. 1/10 000	- Eviter toute MST Fidélité mutuelle ! - Préservatifs durant la grossesse, -Pas de contacts orogénitaux, - Désinfection vulvovaginale lors du travail.

Exceptionnellement l'enfant s'infecte suite à une gingivostomatite herpétique maternelle, l'herpès labial d'un membre de l'entourage, ou une épidémie de crèche. Ne pas embrasser les nouveau-nés !

Cours II – illustration 7/10

L'incidence de l'herpès néonatal est estimée de l'ordre de 1 à 5 pour 10 000 grossesses, comme pour la rubéole congénitale.

L'infection du nouveau-né vient presque toujours d'un **herpès génital maternel** avec contamination de l'enfant **au passage** dans la filière génitale maternelle infectée. Dans les 2/3 des cas, l'herpès maternel est asymptomatique, révélé par l'herpès du nouveau-né. Cette explication de l'herpès du nouveau-né par un herpès génital maternel vient de la proportion élevée (4/5) des herpès du nouveau-né à HSV-2, et aussi du siège habituel des lésions cutanées au niveau de la présentation.

En fait, il existe **pour la mère 4 situations possibles** :

Situation I : la situation la plus grave pour l'enfant étant heureusement la plus rare, **c'est l'herpès génital initial au moment du travail** ou dans le mois précédant l'accouchement. **Le risque est maximal pour l'enfant** car c'est là que les lésions d'herpès génital peuvent être les plus importantes, avec une excrétion virale à titre élevé et durant en moyenne 3 semaines, cela sans anticorps maternels transmis. Le risque est de 50, voire 75 %.

Situation II : c'est un **herpès génital récurrent** durant le travail ou dans la semaine précédant l'accouchement. C'est une situation plus fréquente que la précédente mais moins dangereuse pour l'enfant (risque ≤ 2 %) du fait de lésions moins importantes, avec excrétion virale plus limitée en titre et en durée (3 jours en moyenne) et présence d'anticorps maternels transmis.

La situation III, simple **histoire antérieure** de poussée d'herpès génital (chez la mère elle-même ou son partenaire) **sans lésion génitale** à l'examen, comporte un risque pour l'enfant estimé à 1/

1000.
La situation IV est la situation **des femmes tout-venantes, sans lésions et sans histoire** passée d'herpès génital, ni chez elles, ni chez leur partenaire. Le risque pour l'enfant est le plus réduit soit 1/10 000 (= valeur basse de la fourchette) mais puisqu'il concerne la population générale, il est paradoxalement **à l'origine des 2/3 des herpès du nouveau-né.**
Contrairement à l'adulte, le **nouveau-né ne fait pas d'herpès asymptomatique**. Les formes bénignes (10 %) sont les formes strictement localisées et qui le restent, cutanées (vésicules en bouquet), buccales ou oculaires (conjonctivite). **Les formes graves dominent** et sont de 2 types : 1) l'infection disséminée à tous les organes, notamment hépatite nécrosante grave avec ictère, purpura, hémorragies muqueuses ; pneumonie avec détresse respiratoire ; méningo-encéphalite avec trouble de la conscience, hypotonie, crises convulsives ; 2) l'infection localisée au système nerveux central est également grave.
Au total, la **mortalité sans traitement est de 50 %** avec des **séquelles neuropsychiques** graves chez **50 % des survivants.**
Le traitement de l'herpès néonatal déclaré ou même **simplement soupçonné** est l'administration en **urgence** par **voie i.v. d'ACV à forte dose** durant 2 à 3 semaines, suivie d'un traitement de consolidation par ACV par voie orale pour éviter les récurrences au niveau cérébral.
Les moyens de **prévention** sont au nombre de quatre :

1. l'éducation sexuelle avec, durant le dernier trimestre, stabilité du couple et usage du préservatif,
2. la désinfection de la filière génitale par un désinfectant comme la povidone iodée (Bétadine) ou la Chlorexidine au moment du travail,
3. la césarienne,
4. l'ACV à la mère et à l'enfant en cas de risque majeur. Ces moyens 1 et 2 sont sans effets secondaires contrairement aux 2 derniers : risque de l'anesthésie pour la césarienne (qui augmente par 3 la mortalité maternelle par rapport à l'accouchement par voie basse) et pour l'enfant, risque théorique (faible) à long terme d'anomalies tardives par effet de l'ACV sur l'ADN de l'enfant.

Le bon usage de ces 4 moyens de prévention demande du discernement, repose sur une estimation du **rapport coût/bénéfice** et est représenté dans le tableau joint **(illustration II-7)**. Les modalités d'application, qui caractérisent ce qu'est une démarche médicale seront revues en DCEM 2 ou 3.
Il existe des herpès du nouveau-né par HSV-1 qui ne sont pas d'origine maternelle génitale mais qui proviennent d'une autre personne de l'entourage : père ou personnel soignant excréteur salivaire de virus. Donc **une personne souffrant d'une récurrence d'herpès labial ne doit pas embrasser un nouveau-né.**

2.2.4.3 Troisième forme redoutable d'infection herpétique : l'encéphalite herpétique de l'adulte

Elle touche surtout l'adulte avec même un pic de fréquence vers 40-50 ans. Il en survient environ cent cas par an en France. Différente de l'encéphalite qui fait partie du tableau de l'herpès néonatal, c'est une maladie tout à fait à part, **toujours due à l'HSV-1**. C'est d'ailleurs la plus fréquente des encéphalites virales, en France. C'est une encéphalite par **multiplication intracérébrale du virus**

au niveau des neurones. Elle est **généralement localisée au lobe temporal**, souvent d'un seul côté, sous forme d'un foyer de nécrose hémorragique. D'où le nom d'encéphalite aiguë nécrosante herpétique (EANH). Elle débute brutalement par un syndrome infectieux, de la fièvre, et des signes encéphalitiques.
Selon les cas, ce sont des crises convulsives ou des manifestations épileptiques sensorielles (hallucinations visuelles ou auditives), des troubles du comportement, des paralysies, une aphasie, le plus souvent accompagnés **de troubles de la conscience** qui vont aller en s'aggravant jusqu'au coma. Précocement, l'électroencéphalogramme est presque toujours perturbé. Les signes de **localisation temporaux unilatéraux** à la tomodensitométrie (TDM) sont plus tardifs (cependant, l'IRM se positive avant la TDM).
Ainsi, **en pratique**, dès qu'on suspecte cliniquement une encéphalite herpétique, on met en place d'urgence deux mesures simultanées :

1. **le traitement par ACV i.v., sans attendre** les résultats de
2. la recherche d'ADN viral dans le LCR par PCR (parfois négative au tout début).

Car seul un traitement précoce, entrepris dès la suspicion clinique, offre une chance de survie sans séquelle. Tout retard à la perfusion i.v. d'ACV constitue une « perte de chance ».
Ainsi, un virus avec lequel nous vivons habituellement en bonne entente peut, exceptionnellement (50 à 100 cas par an en France), donner une maladie redoutable. On ne sait pas actuellement ce qui en détermine la survenue exceptionnelle. Elle frappe des personnes saines. Tantôt c'est une primo-infection, tantôt et plus souvent, c'est une réinfection. On suppose alors une récurrence « à rebours », du ganglion de Gasser vers le lobe temporal.

2.2.4.4 L'herpès chez l'hôte aux défenses antivirales affaiblies

(revoir illustration II-4 (voir page 74) et illustration II-5 (voir page 75))

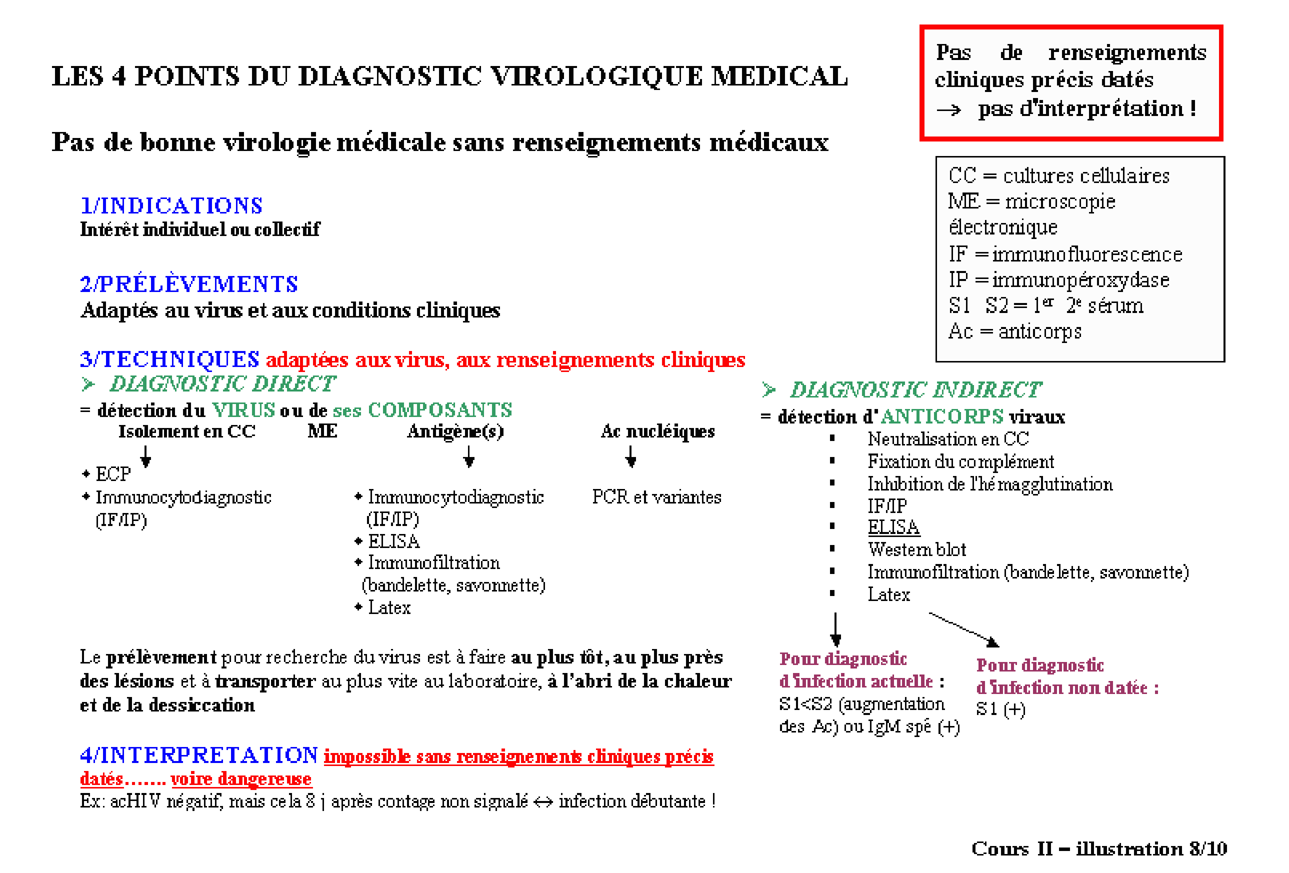
1. Chez la **personne immunodéprimée**, greffée de rein ou malade du SIDA par exemple, il est fréquent et banal d'observer une élimination orale ou génitale d'HSV-1 ou 2. Parfois, ces infections se traduisent par les lésions extensives chroniques et délabrantes de **l'herpès cutanéo-muqueux progressif** : ulcérations buccales ou génitales, creusantes et persistantes, trachéite, œsophagite douloureuse ; chez certaines personnes, une dissémination de l'infection aboutit à une hépatite, une pneumonie, une encéphalite
2. Chez une personne à la peau abrasée par une brûlure ou par une dermatose suintante, un eczéma par exemple, l'inoculation d'un HSV peut aboutir à des lésions qui ont la dimension de la dermatose. Tel est **l'eczéma herpétisé**, grave et parfois mortel chez le nourrisson, et justiciable d'un traitement d'urgence à l'Aciclovir i.v. **Un nourrisson eczémateux ne doit pas être embrassé par une personne souffrant d'herpès labial.**

2.2.5 Diagnostic au laboratoire de virologie des infections à HSV-1 et HSV-2

Cf annexe E page 277.



Quatre points sont à considérer pour tout diagnostic virologique médical : les **indications**, les **prélèvements**, les et **l'interprétation** des résultats



2.2.5.1 Les indications : faire ou ne pas faire un examen virologique ?

L'herpès labial récidivant se passe de diagnostic au laboratoire, car la clinique suffit devant les lésions vésiculeuses et ulcérées de la jonction cutanéo-muqueuse.
En revanche, **l'herpès génital de l'homme ou de la femme exige confirmation virologique** car c'est un diagnostic aux conséquences importantes pour l'avenir de la personne, homme ou femme : elle est potentiellement contagieuse pour le partenaire, même en dehors de récurrence manifeste, de par une excrétion asymptomatique. De plus, la clinique est trompeuse. Enfin, reconnaître le type 1 au cours d'une primo-infection génitale permet de prédire qu'avec ce type les récurrences seront rares : seul le type 2 donne un herpès génital hautement récidivant.
Il va de soi que les **manifestations graves** de l'herpès exigent chaque fois que possible, confirmation virologique.
Il en va de même quand la personne est incluse dans un **protocole** d'essai thérapeutique.
Enfin, le diagnostic virologique est utile en cas de **résistance** au traitement antiviral.
Les moyens du diagnostic virologique sont, d'une façon générale, classés en deux catégories : diagnostic direct par détection du virus ou de ses composants dans des prélèvements virologiques ; diagnostic indirect à la recherche d'une réponse immune (humorale, anticorps) dans le sérum. Mais

cela est à moduler en fonction de chaque virus.
Ici, seul le diagnostic direct est significatif car il est généralement facile et rapide alors que la réponse immunitaire humorale ne se développe qu'après une ou deux semaines d'évolution et ne se modifie guère par la suite lors des récurrences. **Oublions donc le sérodiagnostic**, même s'il est souvent demandé par des prescripteurs peu instruits de ce qu'est l'herpès.

2.2.5.2 Prélèvement

Ainsi, **les prélèvements** visent à détecter le virus. Ils porteront chaque fois que possible sur les **lésions** : liquide de vésicule prélevé à la seringue, écouvillonnage énergique du plancher de la vésicule ou de l'ulcère avec expression de l'écouvillon dans un tube de milieu de transport. On fait un prélèvement **de liquide céphalorachidien** en cas d'encéphalite herpétique ou d'herpès disséminé du nouveau-né. Il est important de noter que les prélèvements sur lésion doivent **intervenir avant toute application de désinfectant** et sur des **lésions fraîches** ; au stade de croûte, c'est trop tard.
Les prélèvements pour recherche d'une **excrétion génitale asymptomatique** chez une femme enceinte à antécédents d'herpès génital pour elle-même ou son partenaire méritent qu'on s'y arrête (« situation III » du paragraphe 4.2.). C'est une recherche à faire une seule fois, **lors du travail** (avant toute désinfection à la Bétadine ou à la Chlorhexidine), par écouvillonnage après avoir éliminé, à l'aide d'un écouvillon qu'on jette, le bouchon muqueux du canal cervical, un deuxième écouvillon est introduit sur 1 ou 2 cm dans le canal cervical, tourné dans ce canal puis passé à la surface du col utérin, puis exprimé dans un tube de milieu de transport. Un troisième écouvillon est passé sur les faces interne et externe des petites lèvres pour être exprimé dans le même tube que l'écouvillon précédent.

2.2.5.3 Technique de détection

Les techniques de détection du virus dans les prélèvements sont, d'une façon générale, au nombre de trois : l'isolement du virus en culture de cellule, la détection d'antigène viral, la détection de séquences génomiques virales par PCR.

1. **L'isolement en culture de cellules** est la ***technique de référence*** car HSV-1 et 2 se multiplient très bien, en cultures couramment utilisées au laboratoire (cellules VERO, fibroblastes humains, cellules KB). Ces virus donnent rapidement (en 24h à 4 jours) un **effet cytopathique** (ECP) très évocateur : cellules rondes en foyer (grappe de raisin). Le diagnostic de type 1 ou 2 est confirmé en immunofluorescence (IF) ou en immuno-peroxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques de type 1 ou 2. Cette technique, classique et **sensible, s'applique aussi bien à la recherche d'une excrétion génitale asymptomatique** qu'aux **lésions** suspectes d'herpès.
2. **La recherche d'antigène** peut se faire de deux façons : 1) sur un **frottis** des lésions apportant des cellules infectées où l'on va rechercher l'antigène par IF ou IP (comme pour les cultures infectées) c'est **l'immunocytodiagnostic** ; 2) par **ELISA** sur du liquide chargé d'antigène comme le **liquide de vésicule** ou le produit d'expression de l'écouvillonnage de lésions, ou encore le LCR en cas de méningo-encéphalite. Cette recherche d'antigène n'est pas aussi sensible, ni spécifique, que l'isolement en culture en cas d'herpès oral ou génital. Son avantage

est la rapidité de réponse. **Elle ne s'applique pas à la recherche d'une excrétion asymptomatique** car elle y serait faussement négative.

3. **La recherche d'ADN par PCR sur le LCR : c'est le meilleur moyen de diagnostic rapide d'une méningo-encéphalite** herpétique. Cette technique est très sensible, positive dans plus de 90 % des encéphalites herpétiques et très spécifique. En cas de négativité, l'examen doit être répété sur un deuxième prélèvement même si la personne est traitée par aciclovir. En cas de suspicion d'herpes néonatal, la PCR est effectuée non seulement sur le LCR mais aussi sur le sérum.

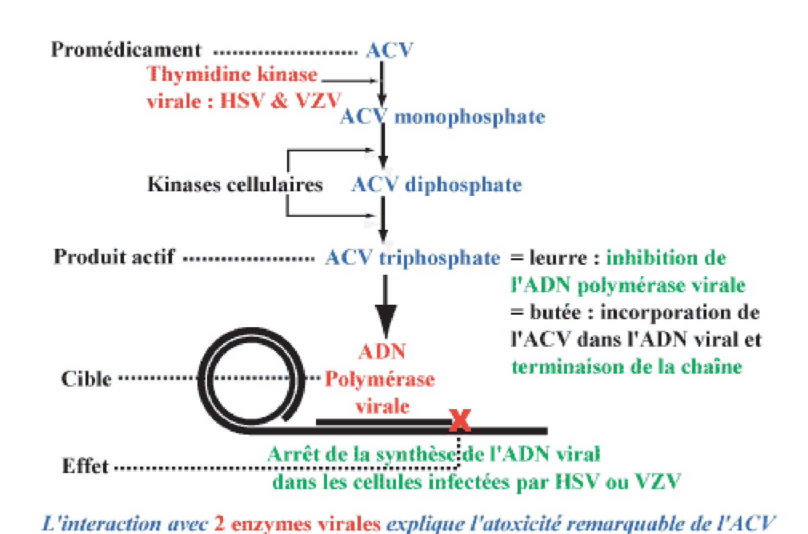
Retenez que, d'une façon générale, le laboratoire doit choisir entre diverses techniques, **choix principalement dicté par les renseignements cliniques**, sans lesquels il ne sait quoi faire.

2.2.5.4 Interprétation

La découverte du virus au **niveau des lésions** est un argument très fort en faveur de leur origine herpétique. **En revanche**, une excrétion de virus dans la salive au cours d'un syndrome encéphalitique fébrile n'est pas le signe certain de son origine herpétique : ce peut être un virus de sortie au cours d'une encéphalite d'autre nature !
Retenez **l'importance, là encore, des renseignements cliniques**, sans lesquels le laboratoire ne peut interpréter l'examen qu'il a pu faire.

2.2.6 Traitement

Mode d'action de l'acycloguanosine ou aciclovir (ACV)



Cours II - illustration 9/10

C'est essentiellement l'acycloguanosine appelée **aciclovir** (ACV ou Zovirax). L'ACV est administré selon les cas par perfusion i.v. (formes graves), par la bouche (pour les affections moins sé-



vères) ou en application oculaire dans la kérato-conjonctivite à HSV-1. On a vu que par application locale, on pouvait utiliser des nucléosides antiviraux plus ou moins cytotoxiques comme l'IdU. Il en va de même de la trifluorothymidine ou TFT.
Une indication de l'ACV par voie orale est l'herpès génital hautement récidivant où la prise continue de 0,6 à 0,8 g/j permet de prévenir **provisoirement** les poussées. **L'ACV**, en tant qu'inhibiteur de la réplication de l'ADN viral, **n'a pas d'action sur les virus latents dans les ganglions sensitifs**, puisque leur ADN ne se réplique pas. Ainsi, l'ACV **n'éradique pas l'infection**, de sorte que **les poussées sont simplement suspendues et reviennent à l'arrêt du traitement**. Le valaciclovir (Zélitrex®), converti rapidement en ACV, a une biodisponibilité orale 5 fois supérieure à celle de ACV, permettant un traitement préventif des récurrences de l'herpès génital avec seulement deux, voire une, prise quotidienne par la bouche (p.o. = *per os*).
Un dérivé de pyrophosphate, **l'acide phosphonoformique** ou foscarnet (Foscavir), est utilisé **quand le virus est résistant à l'ACV**. Ce peut être le cas lorsque sont traitées les lésions herpétiques à charge virale très élevée des **personnes immunodéprimées.**
Il n'y a malheureusement pas de vaccin actuellement validé contre l'herpès, maladie essentiellement locale. D'une façon générale, c'est vis-à-vis des infections virales généralisées que nous avons des vaccins très performants (poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons, variole, rage, fièvre jaune ; quant au vaccin contre la grippe, fort utile, il n'est pas aussi efficace que les précédents)

2.2.7 Points importants

- La primo-infection à HSV-1 et HSV-2 est **habituellement asymptomatique**.
- Il peut survenir des excrétions asymptomatiques de virus dans la salive ou les sécrétions génitales, assurant la dissémination de l'infection aux personnes réceptives, aux jeunes enfants par relation de maternage, aux adultes par relation sexuelle. C'est le **portage asymptomatique** qui propage l'infection à HSV, par des **contaminations souvent « innocentes »**.
- C'est une faute grave (risque de perforation cornéenne) de mettre un collyre aux corticoïdes sur un œil rouge et douloureux sans avoir éliminé une conjonctivite herpétique.
- Il faut apprendre à **suspecter cliniquement une encéphalite herpétique**, car **seul un traitement très précoce** assure une survie sans séquelle.
- D'une façon générale, devant toute **suspicion** d'infection par HSV **potentiellement mortelle**, on met d'urgence **sous ACV i.v., sans attendre** le résultat de la recherche directe du virus (par PCR dans le LCR pour encéphalite par exemple). Cogner d'abord, causer ensuite !
- La prévention de l'herpès néonatal repose sur la prévention de l'herpès génital de la mère **et du partenaire** avant la naissance, grâce à l'éducation sexuelle.
- Un nourrisson eczémateux **ne** doit **pas** être **embrassé** par une personne souffrant d'herpès labial.
- L'**herpès génital** de l'homme et de la femme exige une **confirmation** virologique par culture ou immunocytodiagnostic des **prélèvements de lésions** suspectes.
- Le traitement des infections herpétiques repose sur l'administration d'**aciclovir** (i.v., p.o., application oculaire) ou de **valaciclovir** (p.o.). Toutefois, il **ne permet pas d'éradiquer l'infection** herpétique latente du ganglion sensitif. Ainsi, il n'y a pas de **traitement** curatif mais **seulement suspensif de l'herpès récidivant** labial ou génital.

2.3 Virus de la varicelle et du zona (VZV)

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un *Herpesviridae* **dermo-neurotrope**, la **varicelle** étant la **primo-infection** et le **zona** une **récurrence**, généralement unique.
La **varicelle** est une infection **généralisée** à point de départ respiratoire. Elle peut être mortelle chez la personne immunodéprimée, justifiant le recours à l'aciclovir.
Le zona est une récurrence à localisation radiculaire. Il peut se compliquer chez la personne âgée de douleurs résiduelles très intenses.
C'est le même virus qui détermine ces deux maladies. La varicelle est la primo-infection de l'enfant. Le zona est la récurrence de cette infection et touche habituellement l'adulte.
Ce virus de la famille des *Herpesviridae* a quelques particularités.
Il est strictement humain. Au laboratoire, il se multiplie dans les cultures de cellules humaines (fibroblastes humains) ou des cellules de singe (cellules Vero). Il donne un **effet cytopathique** analogue à celui des HSV-1 et 2, mais lent, **très difficile à transmettre aux cultures de cellules**. L'isolement du virus par inoculation de cultures cellulaires est donc aléatoire. **Cela contraste avec le caractère très contagieux** de la varicelle chez l'homme. Une personne qui n'a jamais eu la varicelle est presque sûre de contracter cette maladie en approchant un malade.

2.3.1 Varicelle

	Varicelle	Variole
Famille virale	*Herpesviridae*	*Poxviridae*
Génome viral	DNA (de haut poids moléculaire)	DNA (de haut poids moléculaire)
Enveloppe	membranaire = péplos, très fragile	d'origine essentiellement virale, complexe, épaisse, très résistante
Réplication	dans le noyau	dans le cytoplasme
Réservoir	strictement humain	strictement humain
Trajet du virus	▪ transmission aérienne ▪ entrée par voie respiratoire ▪ infection généralisée avec virémie ▪ incubation de ≈ 2 semaines	▪ transmission aérienne ▪ entrée par voie respiratoire ▪ infection généralisée avec virémie ▪ incubation de ≈ 2 semaines
Invasion	inconstante ≈ 38°C	constante 39-40°C
Type d'éruption	▪ enanthème + exanthème, avec **coexistence d'éléments d'âge différent** apparus en plusieurs poussées (virémies)	▪ enanthème + exanthème **monomorphe**, en une seule poussée d'éléments synchrones
Eléments	▪ papules → macules → **vésicules en goutte de rosée** → croûtes (non contagieuses) sans cicatrice (sauf grattage)	▪ papules → macules → vésicules enchassées dans le derme → **pustules** → croûtes (contagieuses) → cicatrices (petite vérole) indélébiles
Vaccin	virus vivant atténué (Oka) voie i.m ou s.c.	vaccine (à l'origine cowpox de **Jenner**) voie dermique
Possibilité de prévention par immunothérapie passive	gammaglobulines (donneurs riches en anticorps) (+ aciclovir)	gammaglobulines (donneurs vaccinés) (+ cidofovir et surtout + **vaccin**)
Prévention de la maladie par vaccination précoce aussitôt après le contage	oui, en théorie	**oui +++**
Antiviral disponible	aciclovir et dérivés	cidofovir

Cours II – illustration 10/10

Cours II – illustration 9/9

(voir plus loin illustration III-1 (voir page 96)

1. C’est donc la primo-infection. Elle est **presque toujours apparente** et peu y échappent, la **séroprévalence approchant 100 % chez l’adulte**. Le virus est inhalé. Il se multiplie à la porte d’entrée dans l’arbre respiratoire puis se dissémine dans l’organisme par **virémie**. Ce cheminement du virus se fait sans manifestations cliniques, d’où une période **d’incubation** de 12 à 20 jours (en moyenne de 15 jours), silencieuse, jusqu’à l’apparition de l’éruption varicelleuse. La varicelle est ainsi une **virose généralisée ; donc elle a une incubation longue**.
2. Pratiquement, il n’y a pas de phase d’invasion et l’éruption dans la moitié des cas apparaît en même temps qu’une fièvre modérée à 38-38,5°C. Cette éruption comporte un exanthème et un énanthème. L’exanthème apparaît sur le tronc « sous la chemise ». Il parcourt les stades suivants : macules, papules, vésicules. Il n’y a pas de pustules. Les éléments ne vont donc pas au-delà du stade de vésicules, vésicules pleines d’un liquide clair, transparent « en goutte de rosée ». Ultérieurement la vésicule s’aplatit, se dessèche, apparaît une croûte, et la guérison se fait sans cicatrice, à moins que l’enfant ne se soit gratté, ce qui n’est pas rare.
   Fait essentiel, **il y a plusieurs poussées**, 2 à 3, de sorte qu’à un moment donné on observe dans un territoire la ***juxtaposition d’éléments d’âge différent*** : des macules mélangées à des papules, et à des vésicules. Ce signe permet le **diagnostic de la varicelle au premier coup d’œil** par toute mère de famille expérimentée.
   La varicelle est une maladie bénigne. Les complications sont rares. **L’encéphalite** de la varicelle est exceptionnelle (2/10000). C’est une encéphalite par **démyélinisation périveineuse** et non pas par multiplication intracérébrale de virus. Très souvent elle est localisée au cervelet, réalisant **une ataxie cérébelleuse aiguë**, c’est-à-dire des troubles de l’équilibre. Cette ataxie régresse sans séquelles. Elle n’a donc pas la gravité de l’encéphalite aiguë nécrosante herpétique.
   L’encéphalite de la varicelle est une encéphalite post-éruptive apparaissant en moyenne 5 jours après l’exanthème. Plus grave mais exceptionnel : le syndrome de Reye (encéphalopathie œdémateuse + dégénérescence graisseuse aiguë du foie) qui survient parfois au décours d’une varicelle comme d’une grippe B. La prise d’aspirine joue un rôle dans l’apparition de ce syndrome.

3. **Les formes graves de la varicelle** se voient dans trois circonstances :

   Chez le nouveau-né

   On peut observer **une varicelle néo-natale grave** à la suite d’un fâcheux concours de circonstances : il faut 1) une mère parvenue à l’âge adulte sans avoir fait la varicelle, de sorte que son enfant ne reçoit pas d’anticorps maternels anti-VZV ; 2) que cet enfant soit **contaminé peu avant sa naissance**, par une varicelle de sa mère. Cette varicelle de nouveau-né est mortelle dans 20 à 30 % des cas par dissémination de l’infection à tous les organes (atteinte polyviscérale).

   La varicelle en début de grossesse (24 semaines) donne de façon **exceptionnelle** (2 %) une **embryopathie**, dont la forme la plus grave est caractérisée par une atrophie cicatricielle des membres, des anomalies de la peau et du cortex cérébral. Cette infection *in utero* résulte du passage transplacentaire de la virémie caractéristique de l’infection généralisée sous-tendant la varicelle.

   Chez l’adulte

   Lorsque la primo-infection survient tardivement chez un adulte, on risque une **pneumonie** nodulaire diffuse, qui est **mortelle dans 10 % des cas**. Quand elle guérit, elle

laisse souvent des nodules calcifiés dans le parenchyme pulmonaire.

Donc il y a un « bon âge » pour faire la varicelle, ni trop tôt, ni trop tard.

Chez les personnes immunodéprimées

La varicelle est souvent grave réalisant ce qu'on appelle une **varicelle progressive** qui comporte 5 facteurs de gravité. 1) les éléments éruptifs sont nombreux, de grande taille, hémorragiques, nécrotiques parfois, sans tendance à la guérison. 2) une dissémination du virus à tous les organes, foie, poumons, encéphale (**atteinte polyviscérale**). 3) un risque de se compliquer de **coagulation intravasculaire disséminée** (CIVD) annoncé avant toute éruption par des **douleurs et un ballonnement abdominal**, 4) des **surinfections** bactériennes graves. 5) enfin, chez un enfant leucémique ou traité pour tumeur maligne, le risque de varicelle grave - la **simple annonce d'un contage** - conduit à interrompre ou réduire la chimiothérapie, perturbation qui peut faire **manquer la guérison de la leucémie ou de la tumeur maligne** (perte de chance).

La mortalité de cette varicelle progressive est donc très élevée si on ne traite par Aciclovir. Cette évolution se voit chez des personnes soumises à un traitement immunodépresseur ou à des corticoïdes, surtout lorsque ces traitements sont prescrits pour une maladie leucémique ou cancéreuse (qui en elle-même est déjà immuno-déprimante). Cependant, un simple traitement par corticoïdes pour asthme peut favoriser une varicelle maligne. En pratique, de tels enfants, s'ils n'ont pas fait la varicelle, doivent être écartés de tout risque de contage et vaccinés en période de rémission. S'ils sont soumis à un **contage**, il faut de **toute urgence** leur administrer des **gamma-globulines** spéciales provenant de donneurs sélectionnés sur un titre d'anticorps élevé vis-à-vis du virus VZ (par exemple des adultes qui viennent de faire un zona), ainsi que **de l'aciclovir per os ou i.v.**

2.3.2 Zona

Il survient le plus souvent à l'âge mûr mais parfois plus tôt en cas d'immunodépression, et exceptionnellement chez l'enfant

1. Le zona est une **réinfection endogène**, une récurrence ou résurgence de l'infection chez une personne qui a déjà fait la varicelle, et qui possède donc des anticorps. D'autre part c'est une **maladie essentiellement locale** (la virémie étant transitoire et faible). On ne sait pas si lors de la varicelle, le virus se localise dans un seul ganglion sensitif, mais plus tard, c'est généralement dans un seul ganglion sensitif que l'infection se trouve réactivée pour donner le zona.
2. C'est un ganglion qui correspond au territoire où l'éruption de la varicelle avait été particulièrement intense : c'est en général le tronc, et vient ensuite la tête. Une fois réactivée l'infection migre par voie neuronale centrifuge vers la peau et les muqueuses. On a alors deux manifestations cliniques : d'abord une **névralgie**, c'est-à-dire une douleur à type de brûlures, sur le trajet du nerf, puis une éruption vésiculeuse localisée au territoire cutanéo-muqueux innervé par ce ganglion sensitif. Donc une **éruption à topographie nerveuse, radiculaire, unilatérale, douloureuse**

   Le zona le plus fréquent est le zona thoracique ou abdominal mais il y a aussi des zonas sacrés (touchant le périnée, les organes génitaux, la fesse) et à l'autre extrémité, des zonas céphaliques correspondant à l'atteinte des nerfs crâniens.

3. **Le zona est souvent bénin, mais il pose des problèmes dans trois circonstances** :

    1. Chez la personne de plus de 60 ans, le zona laisse souvent, après la guérison des vésicules, des douleurs névralgiques extrêmement vives, et tenaces, cause d'état dépressif conduisant parfois au suicide. Ce sont les **algies post-zostériennes** (APZ). Elles sont définies par la persistance de douleurs au-delà de 6 mois.
    2. Il existe un risque **d'atteinte cornéenne** en cas de zona ophtalmique, c'est-à-dire de zona dans le territoire du **nerf ophtalmique** de Willis, branche du trijumeau.

        Ce risque se voit particulièrement en cas d'atteinte de la branche nasale externe du nerf ophtalmique de Willis, ce qui se traduit par l'apparition de vésicules sur l'aile du nez. Aile du nez et cornée sont innervées par le même nerf ; il existe aussi un risque d'atteinte rétinienne responsable d'une nécrose rétinienne aiguë ayant tendance à se bilatéraliser, nécessitant un traitement par aciclovir à vie.
    3. Chez la **personne immunodéprimée** (pour cancer ou hémopathie maligne, ou SIDA par exemple) le zona survient à n'importe quel âge et il est volontiers **extensif**. Il peut y avoir virémie, l'éruption peut dépasser le territoire du ganglion sensitif sous forme d'une éruption généralisée ressemblant fort à la varicelle de primo-infection ; il peut y avoir une atteinte polyviscérale.

    Contrairement à la varicelle, le zona en cours de grossesse ne fait courir aucun risque au fœtus, car c'est une maladie localisée, sans virémie.

2.3.3 Transmission de l'infection à VZV

La varicelle se transmet à partir du liquide de vésicules et **surtout** à partir des sécrétions respiratoires des personnes atteintes de la varicelle. Dès le stade des croûtes, qui ne contiennent pas de ce virus très peu résistant, la contagiosité cesse. La transmission est strictement interhumaine, directe, respiratoire, en face de personnes atteintes de varicelle. Un varicelleux est déjà contagieux quelques jours avant l'apparition de l'éruption. Les épidémies de varicelle sont plus fréquentes l'hiver que l'été.
En ce qui concerne le zona, il n'y a pas de transmission du zona, puisque c'est une réinfection endogène. Parler de contage ou d'incubation en matière de zona est un non-sens. Les récurrences de zona se répètent rarement (un seul zona généralement dans la vie d'une personne immunocompétante), alors que les récurrences d'herpès sont généralement multiples.
Il n'y a donc **pas d'épidémie de zona**, mais les vésicules de zona contenant le virus, **un zona peut être à l'origine d'une épidémie de varicelle**, par exemple dans les unités de cancérologie ou d'hématologie infantile. Le zona d'un grand-parent peut être à l'origine de la varicelle de ses petits-enfants.

2.3.4 Diagnostic

1. Le diagnostic de la varicelle et du zona est **essentiellement clinique**. Cependant il y a des **indications du diagnostic virologique exact** : 1) les formes graves de varicelle ou de zona. 2) une éruption atypique dans l'entourage d'une personne immunodéprimée. 3) toute étude à visée épidémiologique, sémiologique, pronostique ou thérapeutique, sur la varicelle ou le zona.

4) la détermination de l'immunité chez une personne jeune avant mise sous un traitement immunodépresseur.
On dispose pour cela de deux approches, le diagnostic direct et le diagnostic indirect

2. **Diagnostic direct par détection du virus ou de ses composants dans les vésicules, avec trois techniques, comme d'habitude**
    1. La technique de référence est l'inoculation du liquide de vésicules directement sur cultures de cellules, si possible au lit du malade. En effet, c'est un virus très fragile et **cultivant difficilement**, l'ECP apparaissant au plus tôt 3 jours après l'inoculation ;
    2. La recherche **d'antigène viral** par **immuno-cytodiagnostic** en immunofluorescence sur frottis ou en immuno-peroxydase à partir de cellules du liquide de vésicule ou du plancher de la vésicule constitue un diagnostic rapide ;
    3. La recherche du génome viral par **PCR** s'effectue sur liquide de vésicule mais surtout sur le LCR en cas de signe neurologiques et sur le liquide amniotique en cas de varicelle maternelle.
3. **Sérodiagnostic, diagnostic indirect**, à la recherche d'une réponse immune (humorale, anticorps) dans le sérum, se fait en pratique essentiellement en **ELISA**. Comme dans le cas des HSV de type 1 et 2, le sérodiagnostic est surtout intéressant en cas de primo-infection, c'est-à-dire, en cas de varicelle. Là l'examen simultané de S1 et S2 décèle une élévation significative du titre des anticorps, si les dates de prélèvement sont correctes. Pour le zona, le sérodiagnostic a moins d'intérêt car l'élévation du titre des anticorps s'observe moins constamment. Il faut donc privilégier le diagnostic direct si l'on veut vraiment faire un diagnostic virologique.
En revanche, il est intéressant de faire un sérodiagnostic en ELISA aux personnes adultes sans antécédents connus de varicelle exposées à un contage, pour **déterminer leur statut immunitaire** et en l'absence d'anticorps VZV instituer un traitement préventif afin d'éviter la varicelle grave de l'adulte.

2.3.5 Traitement des infections à VZV

2.3.5.1 Traitement curatif

Rien dans les formes habituelles, bénignes, si ce n'est des soins locaux (et couper les ongles de l'enfant pour éviter les lésions de grattage).
Dans les formes graves d'infections à VZV, l'acycloguanosine ou **aciclovir** (ACV ou Zovirax) a prouvé son activité par voie i.v. Cependant, **le VZV étant moins sensible à l'ACV que les HSV**, les doses actives per os sur le VZV sont de 4 g/j [le quintuple des doses actives per os sur les HSV (0,8 g/j)]. C'est pourquoi, chez l'immunodéprimé, le traitement s'effectue par voie veineuse.
Des produits proches de l'ACV, le valaciclovir (Zélitrex®) et le famciclovir (Oravir®) ont pour eux de passer plus aisément que l'ACV la barrière intestinale (meilleure biodisponibilité orale). Ils ont la préférence sur l'ACV pour le traitement des formes non graves mais cependant préoccupantes : le zona ophtalmique (fort douloureux et avec risque pour la vision) et le zona après 60 ans, pour tenter de réduire le risque d'algies post-zostérienne.

2.3.5.2 Traitement préventif

1. **A court terme**, face à un contage, une mesure logique consiste en l'administration de gammaglobulines. Il les faut à titre élevé en anticorps varicelle-zona, **gammaglobulines spéciales anti-VZV**. [Ces gammaglobulines sont sans intérêt pour le traitement curatif de la varicelle et du zona].
   Ce traitement préventif s'adresse aux **personnes réceptives et à risque de varicelle grave** et soumises à un contage. Malheureusement, les immunoglobulines ne sont pas aisément disponibles en France actuellement.
   De toute façon, il faut aussi, pour la prévention des varicelles graves, **un traitement antiviral, effectué selon les cas soit par voie i.v. à l'aciclovir, ou soit par voie orale au valaciclovir ou au famciclovir**. Cela concerne les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes reconnues séronégatives par une recherche d'anticorps en urgence à l'aide d'un test rapide.
2. **Le vaccin VZV Oka**
   C'est un vaccin vivant atténué, obtenu à partir d'une souche naturelle (« sauvage ») isolée d'un enfant japonais appelé Oka et passée en série en cultures de cellules.
   Il a d'abord été destiné aux enfants immunodéprimés réceptifs au virus de la varicelle. **C'est le seul exemple de vaccin vivant administrable à des personnes immunodéprimées**. On a pris ainsi des risques, mais des risques très inférieurs à ceux de la varicelle naturelle chez ces enfants. D'ailleurs, on a vacciné en période d'immunodépression modérée, en dehors du traitement d'attaque de la leucémie, ou avant greffe d'organe. Ce fut un **succès** : 1) ce vaccin **n'est pas dangereux** pour ces enfants immunodéprimés, bien qu'il puisse donner quelques vésicules (une « minivaricelle ») et qu'il puisse installer une infection latente dans les ganglions sensitifs comme le fait le virus sauvage. 2) **il évite aux enfants vaccinés de faire une varicelle grave en cas de rencontre du VZV sauvage.**
   Ce vaccin est également intéressant pour un **adulte sain réceptif**, surtout s'il est professionnellement exposé, afin de lui éviter la pneumonie à VZV qui au-delà de l'enfance peut être mortelle.
   La vaccination « universelle » des nourrissons entre 12 et 18 mois pratiquée aux USA n'est pas actuellement retenue en France :
   on peut craindre que l'immunité vaccinale, moins solide que l'immunité naturelle, repousse l'âge d'acquisition de l'infection naturelle, avec un risque accru de pneumonie grave. Une revaccination à l'adolescence sera assurément nécessaire. D'autre part, remplacer le VZV sauvage par le vaccin Oka au niveau de nos ganglions sensitifs à l'échelle de la population est une intervention artificielle dans une coévolution millénaire homme-virus, aux conséquences inconnues. Et puis, on estime avoir d'autres soucis de Santé Publique en France que l'absentéisme parental pour cause de varicelle : nos morts annuelles par le tabac (60 000), l'alcool (25 000), l'auto/moto (5 000), le suicide (12 000). Cela peut évidemment changer. Donc, à suivre

2.3.6 Points importants

— Le **VZV** est un herpèsvirus **dermo-neurotrope.**
— La **varicelle**, **primo-infection**, **généralisée**, par le VZV, est presque toujours apparente et **peut être mortelle chez les personnes immunodéprimées** (même une simple corticothérapie), justifiant alors le traitement par l'aciclovir à titre curatif et même préventif.
— Curieusement, la varicelle inhabituellement tardive (la **varicelle de l'adulte**) peut être inha-

bituellement grave, du fait d'une **pneumonie sévère**
- Le **zona** est une **réinfection endogène, localisée**, une récurrence généralement unique
- Le zona donne une éruption de topographie **radiculaire**, unilatérale et douloureuse (**douleurs** avant, pendant et après l'éruption).
- Il n'y a pas d'épidémie de zona, mais les vésicules contenant le virus, un zona peut être à l'origine d'une épidémie de varicelle.
- La varicelle de la femme enceinte (mais non le zona) peut-être grave, pour la femme elle-même, et pour l'enfant.
- Le traitement curatif de **formes graves** repose sur l'administration d'**aciclovir par voie veineuse** chez l'immunodéprimé. Pour les formes non graves de l'immunocompétent qui sont traitées, le traitement repose sur le valaciclovir ou le famciclovir.
- Pour **tenter de prévenir les algies post-zostériennes** chez la **personne de plus de 50 ans**, on recourt au **valaciclovir ou au famciclovir par voie orale**, administré impérativement dans les 72 heures après le début du zona.


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 3

Les *Herpesviridae* - 2ème partie (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 et virus B du singe)

3.1 Le cytomégalovirus humain (HCMV ou plus couramment CMV)

3.1.1 Le virus

C'est un *Herpesviridae* très ubiquitaire, responsable d'infections souvent asymptomatiques, mais aussi d'infections graves voire mortelles. Sa **réplication** comporte, **comme pour les autres** *Herpesviridae*, **trois phases (revoir illustration II-2 (voir page 71))** : « très précoce » avec synthèse de protéines activatrices ; « précoce » avec synthèse de protéines enzymatiques dont une ADN polymérase virale ; et « tardive » avec synthèse des composants protéiques de la capside et des glycoprotéines d'enveloppes. La réplication de l'ADN viral sépare les phases précoces et tardives. Il n'y a pas de Thymidine kinase virale. L'ADN polymérase virale est sensible à l'acide phosphoformique (PFA ou foscarnet) et à la forme triphosphatée de la DHPG (dihydroxypropoxyméthyl guanine, ganciclovir). La première phosphorylation de la DHPG est assurée par le produit d'un gène du CMV appelé U97 à fonction phosphotransférase. Comme tout virus à enveloppe, le CMV est **fragile** mais il peut persister quelques temps sur des objets inertes (jouets des enfants en crèche, couches). Le CMV est l'un des virus les plus doué pour le sabotage de nos défenses immunitaires, de par le nombre **de gènes piratés au génome cellulaire** et fonctionnant comme **leurres des éléments du système immunitaire.**

3.1.2 Épidémiologie

Séroprévalence des herpesvirus chez l'adulte, en %

HSV-1	HSV-2	VZV	CMV
50-*90	**0-20	95	40-90
EBV	**HHV-6**	**HHV-7**	**HHV-8**
80-*100	60-*100	60-*100	2-*50

* = dans certaines populations (pauvres).
** 0 chez les personnes vierges

Cours III – illustration 1/4

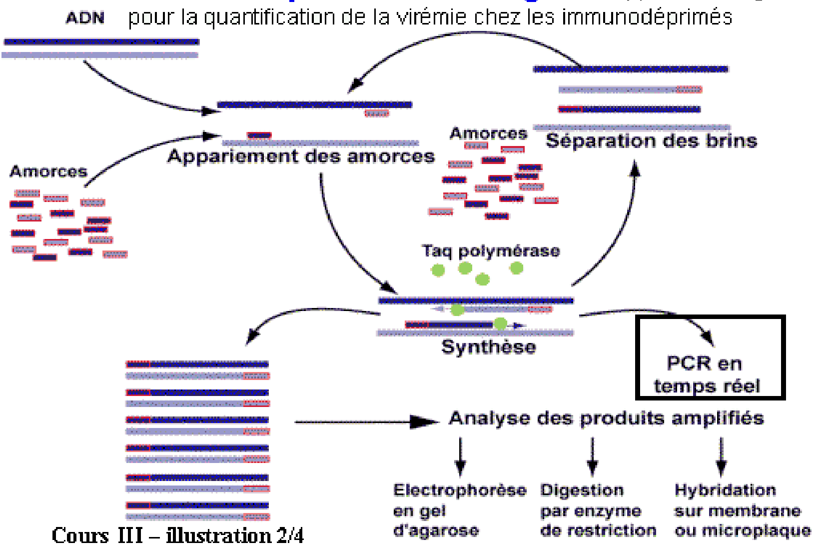
Virus strictement humain, le CMV est très **ubiquitaire**, infectant dans nos pays la 1/2 de la population (près de 100 % dans le Tiers Monde). **Un pour cent des nouveaux-nés sont infectés congénitalement et ont une virurie**. Il est latent à vie dans les monocytes (il fait partie avec l'EBV et l'HHV-6 des *Herpesviridae* leucotropes) mais aussi dans les cellules endothéliales vasculaires.
Il est à l'origine de **réinfections endogènes** : ainsi il est présent dans les sécrétions cervicales de **1/10 à 1/4 des femmes enceintes.**
Il est transmis par contacts intimes : la grossesse, l'accouchement, les soins de maternage dont l'allaitement et le changement des couches, les jeux entre enfants en crèche, les rapports sexuels. Il était transmissible par transfusion sanguine (2,5 à 5 % des dons du sang non sélectionnés étaient contaminants, la déleucocytation systématique du sang en France depuis 1998 ayant presque annulé ce risque). Artificiellement, il est transmissible par greffe d'organes ou de moelle.

3.1.3 Infection du nouveau-né

Infections néonatales à CMV

Virus dans les urines	Type d'infection	Traduction clinique	Infection maternelle	Séquelles
Présent à la naissance	Congénitale	Majeure : MIC ≃ 2/10 000 nouveau-nés	≃ PI	+++
		Mineure	PI ou RI ?	Séquelles psycho-sensorielles mineures dans 10% des cas, en cas de PI maternelle seulement
		Infection inapparente 0,3 à 2/100 nouveau-nés !	PI et RI	
Absent à la naissance et présent au delà de 2 semaines	Périnatale	Infection presque toujours inapparente ≃ 3 à 10/100 nouveau-nés	RI	≃ 0





1. **Le CMV est le responsable de la maladies des *inclusions cytomégaliques (MIC)* du nouveau-né**.
   Ce sont des nouveau-nés qui naissent infectés, avec deux séries de symptômes *graves*.
   1. des signes **d'infection générale** : hépatosplénomégalie, ictère, thrombopénie, pneumonie, chez un enfant de petit poids (< 2,5 kg, retard de croissance).
   2. des signes **d'atteinte céphalique** : microcéphalie, calcifications intracérébrales périventriculaires, choriorétinite.

   Il en résulte une **mortalité élevée ou de lourdes séquelles psychomotrices et sensorielles** : ces enfants, s'ils survivent, sont sourds, aveugles et infirmes moteur-cérébraux. Cette MIC se



voit chez 2 à 5 nouveau-nés sur 10.000 naissances. Elle est donc 30 fois plus rare que l'infection inapparente des nouveau-nés touchant 1 % de tous les nouveau-nés.
La MIC résulte le plus souvent d'une **coïncidence malheureuse entre une grossesse et une primo-infection** inhabituellement tardive dans la vie de la mère. Celle-ci est en règle générale transmise à l'intérieur de la famille par un aîné vivant en collectivité (crèche) et y ayant contracté l'infection.
Dans ces conditions, l'enfant est infecté *in utero*, alors qu'il n'y a pas d'anticorps maternels préexistants pour le protéger, d'où une infection grave de l'embryon. La primo-infection maternelle est presque toujours inapparente, donc **imprévisible**. Parfois l'injection congénitale est soupçonnée puis diagnostiquée sur des signes échographiques : retard de croissance intra-utérin (RCIU), placentite, calcifications ventriculaires cérébrales.

2. Bien plus souvent, **la mère, à l'occasion de la grossesse, a une réinfection endogène**, peut-être liée à l'immunodépression physiologique de la grossesse. Ces 1/10 à 1/4 des femmes ayant du CMV au niveau du col utérin en fin de grossesse peuvent contaminer leur enfant *in utero* ou au moment de la naissance, mais ce n'est pas aussi grave qu'en cas de primo-infection maternelle car l'enfant est protégé par les anticorps maternels préexistants. Cela explique que **1 % de tous les nouveau-nés normaux soient infectés.**
Actuellement, on se demande si ces nouveau-nés normaux à la naissance se développeront normalement, et des études prospectives ont été faites. Elles laissent planer un **doute sur le quotient intellectuel et l'acuité auditive ultérieurs** de ces enfants ; ce risque pourrait concerner 10 % des enfants infectés asymptomatiques. Il faut poursuivre ces études pour avoir une évaluation définitive de ce risque.
3. Dans la petite enfance, une surveillance virologique montrerait la survenue d'une excrétion urinaire de virus identifiable chez un enfant sur deux.

3.1.4 L'adulte immunocompétent

Chez l'adulte immunocompétent, l'infection, **généralement asymptomatique**, peut rarement se manifester sous forme de fièvre et/ou d'asthénie prolongée, de **syndrome mononucléosique** (à différencier de la mononucléose à virus Epstein-Barr et de la primo-infection à HIV, de la toxoplasmose), de **leucopénie**, sous forme **d'hépatite** aiguë (ni A, ni B, ni C), exceptionnellement sous forme de **syndrome de Guillain-Barré**, de pneumonie ou d'encéphalite.

3.1.5 Les personnes immunodéprimées

Le CMV, virus opportuniste chez les personnes immunodéprimées

1. Il peut s'agir d'une **primo-infection exogène** par administration à un sujet CMV séronégatif, essentiellement à partir d'une greffe d'organe, de donneur CMV séropositif. Il peut s'agir tout autant d'une **réinfection endogène** déclenchée par l'immunodépression (ou même par le rejet de greffe).
2. **La gravité de l'infection dépend du degré de l'immunodépression.**
En cas d'immunodépression légère (greffe de rein, greffe de foie) seule la primo-infection est

habituellement symptomatique.
Chez les sujets plus profondément immunodéprimés (cas des greffes de moelle et du SIDA), primo-infection et réinfection endogène sont également capables de donner des infections graves : **encéphalite, choriorétinite** avec au fond d'œil infiltrats cotonneux périvasculaires à l'origine de cécité (SIDA), **ulcérations digestives** (bouche, œsophage, colon, anus), **glomérulopathie, pneumonie**, pancytopénie par infection médullaire.
Il faut considérer à part la **pneumonie interstitielle des greffés de moelle**, en raison de sa gravité (50 % de mortalité lorsqu'elle est déclarée, même traitée par un antiviral anti-CMV efficace) et sa nature probablement **immunopathologique** : elle survient, non pas en pleine immunodépression mais, au contraire, au moment où la greffe « prend » (au sortir de l'aplasie) ; et le traitement de l'infection par antiviraux, une fois la pneumonie déclarée, est efficace sur l'infection elle-même, sans pour autant empêcher les évolutions mortelles.

3.1.6 Diagnostic au laboratoire

Cf annexe E page 277.
Il ne faut pas perdre de vue qu'une excrétion urinaire de CMV est chose banale chez les jeunes enfants et chez les immunodéprimés où elle n'a pas de valeur diagnostique.

3.1.6.1 Diagnostic direct

La découverte du virus dans le sang, cela en quantité élevée, est beaucoup plus significative d'une infection active à CMV et prédictionnelle d'une maladie à CMV.

1. Pour l'isolement, seule convient **la culture de fibroblastes humains** où apparaît **en quelques jours à un mois** (voire 6 semaines) un ECP sous forme de grosses cellules rondes en foyer. Il existe une grosse inclusion nucléaire, **d'où le nom de cytomégalie**.
   L'infection des cultures peut être mise en évidence de façon **accélérée**, 24 à 48 heures après l'inoculation, bien **avant l'apparition de l'ECP**, par examen **immuno-cytologique** sur la culture cellulaire elle-même en immunofluorescence (IF) ou en immuno-peroxydase (IP). On utilise pour cela un anticorps monoclonal spécifique des antigènes très précoces.
2. **Plus rapide** encore, et prédictionnelle d'une infection sévère, est la détection et la **quantification** d'antigène viral directement sur le sang, en immunofluorescence (IF), dans les noyaux des **polynucléaires du sang circulant : c'est l'antigénémie CMV.**
3. La recherche de séquences génomiques virales en **PCR (voir illustration III-2) a transformé le diagnostic des infections du système nerveux, de l'œil et congénitales.**
   Rapide, très sensible et quantifiable, elle est très utile au diagnostic d'infection active quand elle porte sur des compartiments clos comme le **LCR pour le diagnostic d'encéphalite**, l'humeur aqueuse pour le diagnostic de choriorétinite, le liquide amniotique pour le diagnostic d'infection congénitale à CMV. La **PCR sur le sang**, pour recherche et **quantification d'ADN viral**, tend à remplacer actuellement la recherche de l'antigènémie.

3.1.6.2 Diagnostic indirect

Il est d'intérêt limité.
La recherche d'IgG spécifiques en technique ELISA n'est utile que **pour classer donneurs** et receveurs d'organe ou de sang en séropositifs ou séronégatifs, et pour dépister les femmes séronégatives **avant la grossesse.**
La détection d'IgM spécifiques en technique ELISA est un argument en faveur d'une infection actuelle active mais ce test **n'est pas assez sûr pour qu'on le pratique à titre systématique chez les femmes enceintes**. C'est la mesure de l'avidité des IgG spécifiques qui permet d'éliminer éventuellement une infection récente lorsque l'avidité est élevée.

3.1.6.3 Interprétation

Avec un **virus** aussi **ubiquitaire** que le CMV, l'interprétation des résultats virologiques **n'est pas sans difficulté**, d'autant qu'elle débouche sur des indications de traitements antiviraux non dépourvus de toxicité.
Chez les sujets **immunodéprimés** des indications existent de **traitement anticipé** (préemptif en franglais), c'est à dire administré avant les signes d'atteinte viscérale sur la seule détection du virus lorsque celle-ci est considérée comme prédictionnelle d'atteinte viscérale (du fait de son siège et de sa quantification). Ainsi, chez les **greffés de moelle** au sortir de l'aplasie, on recherche systématiquement chaque semaine une antigénémie CMV et la seule détection de polynucléaires infectés dans le sang (1 polynucléaire infecté sur 200 000 polynucléaires) déclenche, avant toute manifestation de pneumonie, un traitement anticipé par DHPG ou PFA. Pour les greffés d'organe solide, où le traitement immunodépresseur est plus léger et le risque de maladie sévère à CMV moindre, le « **seuil d'intervention** » est plus élevé (généralement de 50 à 100 polynucléaires infectés pour 200 000). Actuellement, on s'efforce de déterminer par PCR en temps réel ces seuils d'intervention, en nombre de copies d'ADN par mL de sang.
Enfin, pour compliquer la situation, il arrive que l'atteinte viscérale soit due à l'association de l'infection à CMV et d'une autre infection, en particulier bactérienne ou parasitaire, favorisée par l'immunodépression que peut induire le CMV lui-même.

3.1.7 Prévention et traitement

1. **Pas de vaccin** actuellement au point contre le CMV, champion de l'échappement au système immunitaire par camouflage (latence) et sabotage (piraterie génique), et c'est très regrettable.
2. On dispose de **deux médicaments antiviraux, la DHPG ou Ganciclovir et l'acide phosphonoformique (PFA) ou Foscarnet**, administrés par perfusion iv dans le traitement des infections graves des sujets immunodéprimés. Ces deux antiviraux spécifiquement anti-CMV ont (contrairement à l'aciclovir, si bien toléré et actif sur HSV et VZV mais bien peu actif sur le CMV) des **effets secondaires sérieux** : neutropénie pour la DHPG, anémie et insuffisance rénale pour le PFA (**I-9** p. 31-10). Un troisième médicament, l'HPMPC (Cidofovir ou Vistide®), néphrotoxique, est réservé aux cas de résistance aux deux précédents. Le ganciclovir existe sous la forme d'un promédicament administrable par voie orale, le valganciclovir (Rovalcyte®).

3. Les **gammaglobulines** à haut titre d'anticorps CMV (de par le choix des donneurs) ont, en injections répétées, une activité préventive, en particulier pour les receveurs séronégatifs de greffon de sujets donneurs séropositifs.
4. On s'efforce d'**éviter**, autant que faire se peut, de tels **couples « R^-D^+ »** mais il y a des urgences vitales (greffe de cœur ou de foie) qui ne laissent pas le choix. Dans le même ordre d'idée, on évitait la transfusion de sang de donneur séropositif pour le CMV à un receveur séronégatif à risque d'infection grave (immunodéprimé ou femme enceinte), l'usage de **sang déleucocyté** donnant maintenant une bonne sécurité vis à vis du risque de transmission transfusionnelle du CMV.
5. **Les mesures pour tenter d'éviter les infections congénitales sont de portée très limitée du fait que les signes d'alarme chez la femme enceinte sont très rares**, du fait de **l'absence de vaccin efficace,** de **la signification aléatoire de la présence d'IgM spécifiques** en cours de grossesse. D'où, par opposition à ce qu'il en est en matière de rubéole, l'absence d'une politique consensuelle systématique de prévention comme l'a montré la conclusion d'une conférence de consensus récente sur le sujet. Cela ne fait que souligner l'intérêt des **mesures ponctuelles** suivantes, en attendant la mise au point d'un vaccin :
   1. Contrôler l'immunité des femmes jeunes en âge d'être enceintes et susceptibles de soigner des nouveau-nés atteints de maladie des inclusions cytomégaliques et écarter si possible les femmes enceintes séronégatives des soins à de tels enfants.
   2. **En l'absence de connaissance** du statut immunitaire ou en cas de séronégativité chez une femme enceinte, ce d'autant qu'elle a déjà un premier enfant, appliquer **les mesures préventives suivantes durant les soins à ce premier enfant** : se laver les mains après le changement de couche, ne pas partager le linge de toilette ni la nourriture (ne pas sucer la tétine des biberons ou finir les petits pots). Ces mesures sont appliquées à la mère et au père, la primo-infection de celui-ci pouvant secondairement être transmise à la mère.
   3. Faire respecter les mesures universelles d'hygiène aux Puéricultrices des crèches.
   4. Avant de transfuser du sang frais à une femme enceinte ou à un sujet fragile, vérifier qu'on n'est pas en train de lui créer une primo-infection iatrogène à CMV : **pas de transfusion de sang de donneur séropositif à une femme enceinte séronégative ou à un sujet fragile, immunodéprimé, nouveau-né**. Depuis 1998, les culots de globules rouges transfusés sont systématiquement déleucocytés (ce n'est en fait qu'une leucoréduction).
   5. En cas de **syndrome mononucléosique** non dû au virus EB chez une femme enceinte, vérifier que ce n'est pas une primo-infection à CMV, de même qu'il faut vérifier que ce n'est pas une toxoplasmose ou une primo-infection à HIV-1. Même précaution en cas **d'hépatite** qui n'apparaîtrait pas due aux virus habituels des hépatites (virus A, B et C).
   6. Exceptionnellement, l'alarme peut être donnée à la femme enceinte par **un retard de croissance intra-utérin avec microcéphalie**, déclenchant alors une exploration intra-utérine du fœtus (recherche dans le liquide amniotique du virus par culture et par PCR). Cela étant, les indications de l'avortement prophylactique sont exceptionnelles.

En conclusion, on est assez **démuni** vis-à-vis du CMV, **dont le pouvoir pathogène varie beaucoup en fonction de l'hôte.**



3.1.8 Points importants

— 1 % des nouveau-nés naissent infectés, la majorité d'entre eux étant asymptomatiques, et cette infection à CMV est mise en évidence par une excrétion urinaire (virurie) avant J15.
— Le CMV est responsable de la maladie des inclusions cytomégaliques (MIC) du nouveau-né, grevée d'une mortalité élevée ou de lourdes séquelles sensorielles et psychomotrices.
— La MIC est presque toujours consécutive à une primo-infection maternelle et concerne donc surtout **les femmes séronégatives avant la grossesse en contact avec un enfant gardé en collectivité.**
— L'infection à CMV de l'adulte immunocompétent est presque toujours asymptomatique, seule la primo-infection pouvant donner, rarement, une fièvre prolongée, un syndrome mononucléosique, une hépatite aiguë.
— Le CMV est un virus **opportuniste** chez les sujets immunodéprimés : rétinite (apanage du SIDA), encéphalite, pneumonie, ulcérations du tube digestif, pancytopénie chez les greffés de moelle.
— Le sérodiagnostic n'est utile que pour **classer les donneurs et receveurs d'organes** en séropositifs et séronégatifs et pour dépister les femmes séronégatives **avant la grossesse.**
— La **détection de l'ADN viral par PCR** a transformé le diagnostic des infections du système nerveux (LCR), oculaires (humeur aqueuse) et des infections congénitales (liquide amniotique).
— **Notion de seuil d'intervention en matière de virémie à CMV**. La présence du CMV dans le sang annonce la survenue d'une maladie à CMV chez les sujets **immunodéprimés**. Sa recherche régulière est donc systématique après greffe et au cours du SIDA. Sa **quantification** - par antigènémie ou, de plus en plus, par PCR en temps réel - conditionne la mise en place d'un **traitement anticipé (*preemptive*) par ganciclovir ou foscarnet**. Ce traitement est mis en route au-delà d'un certain niveau de virémie qualifié de « seuil d'intervention ».
— La prévention des infections congénitales repose essentiellement sur le dépistage des femmes séronégatives en contact avec des enfants (mère d'un premier enfant, personnels de crèche ou de service de pédiatrie et de maternité). **En l'absence de connaissance du statut immunitaire ou en cas de séronégativité chez une femme enceinte ayant déjà un premier enfant, il faut appliquer les mesures suivantes** à la mère et au père lors des soins à ce premier enfant : se laver les mains après le changement de couches, ne pas sucer la tétine des biberons et les cuillères, et ne pas finir les petits pots.
— Il n'y a malheureusement pas de vaccin actuellement au point contre le CMV.
— Au demeurant, le CMV maltraitant les enfants dans le sein de leur mère, les nouveau-nés, les personnes fragilisées, immunodéprimées, et se tenant tranquille devant les adultes en mesure de se défendre, n'a décidément rien d'un *gentleman*.

3.2 Le virus Epstein-Barr (virus E-B ou EBV)

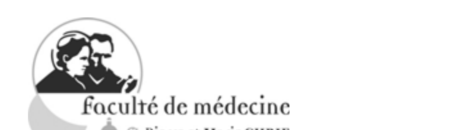
3.2.1 Historique

1. L'EBV est un *Herpesviridae* découvert dans une tumeur par EPSTEIN et BARR en 1964
   La tumeur en question est le **lymphome malin africain** ou **tumeur de Burkitt**. Elle touche les enfants au niveau des mâchoires. Elle sévit dans la zone intertropicale en zone d'endémie palustre, sous forme de petits foyers épidémiques. Elle est monstrueuse mais très radiosensible.
   EPSTEIN et BARR ont montré que dans les cultures *in vitro* de cellules faites à partir du lymphome de Burkitt, apparaissait, au fur et à mesure des subcultures, un *Herpesviridae* (virus à ADN, icosaédrique à 162 capsomères, à péplos). C'était un herpèsvirus nouveau, inconnu, l'EBV. Les enfants porteurs de tumeur de Burkitt avaient tous dans leur sérum des anticorps vis-à-vis de ce virus en immunofluorescence.
2. Très vite, il est apparu que ce nouveau virus infectait bien d'autres sujets que les enfants africains porteurs de tumeur de Burkitt : **90 % d'entre nous, adultes** européens, avons des **anticorps anti-EBV**, et l'infection par l'EBV se fait **très tôt dans l'enfance**, puisqu'à l'âge de 4 ans, un enfant sur deux, dans nos pays, possède déjà des anticorps. De temps en temps, ce virus était trouvé dans les lymphocytes en cultures provenant de sujets normaux.
   Dans ces conditions, l'EBV posait deux problèmes :
   1. Quel est son rôle dans la tumeur de Burkitt ? Est-il la cause du processus cancéreux ?
   2. Que donne-t-il chez les sujets normaux au moment de la primo-infection ? Des infections inapparentes ou une maladie particulière ?
3. Le premier problème n'est pas totalement résolu. Le deuxième problème a été résolu en 1967 dans un laboratoire où l'on manipulait l'EBV. L'une des techniciennes était connue pour ne pas avoir d'anticorps anti-EBV et, quand on avait besoin d'un sérum témoin négatif, on lui prélevait du sang. Elle s'est absentée à cause d'une mononucléose infectieuse, et à son retour, elle avait des anticorps anti-EBV. Elle s'était contaminée au laboratoire.
   Il est apparu que la mononucléose infectieuse, dont on cherchait depuis longtemps le virus responsable, est en fait due à l'EBV. **La primo-infection à EBV, quand elle survient tardivement chez l'adulte, donne dans 50 % des cas une mononucléose infectieuse. Mais l'immense majorité des primo-infections à EBV se font tôt dans l'enfance, et cela sans maladie apparente.**

3.2.2 Mononucléose infectieuse

3.2.2.1 Description

C'est une maladie bénigne de **l'adulte jeune**, caractérisée par l'association de 3 éléments cliniques et de 3 éléments biologiques



Signes cliniques

1. **Fièvre + fatigue** très marquée
2. **L'angine** se traduit par une douleur à la déglutition. C'est le plus souvent une simple angine exsudative, mais parfois une angine à fausses membranes simulant une diphtérie ou une leucose aiguë. C'est, dans tous les cas, une **angine tenace**, ce qui est inhabituel pour une angine.
3. **Les adénopathies**, en particulier cervicales postérieures, sont quasi constantes. Une splénomégalie est fréquente, et **cette rate est fragile** : exceptionnels cas de rupture spontanée.

En cas d'administration d'ampicilline, une éruption érythémateuse allergique s'observe souvent, contre-indiquant cet antibiotique.

Signes biologiques

1. **Signes hématologiques** : à la numération formule sanguine, existe une **augmentation du nombre des éléments mononucléés**, monocytes et lymphocytes, qui forment alors plus de 50 % de la formule blanche. Surtout, en plus des lymphocytes et des monocytes normaux, on observe dans le sang des **cellules mononucléées anormales, car il s'agit de lymphocytes de grande taille et hyperbasophiles**. Ces lymphocytes anormaux font au moins 10 % des leucocytes. Le chiffre total des globules blancs n'est que modérément augmenté, dépassant rarement 20 000/mm^3. Au début, il est d'ailleurs normal. Tout cela constitue **le syndrome mononucléosique.**
2. **Les signes biologiques de cytolyse hépatique** : une augmentation du taux des enzymes d'origine hépatique, transaminases, est observée dans presque tous les cas.
3. Le troisième élément biologique est la présence passagère **d'anticorps hétérophiles particuliers dans le sérum.**

   Ce sont des anticorps hétérophiles, c'est-à-dire dirigés vers d'autres espèces que l'homme : anticorps anti-globules rouges de mouton, anti-globules rouges de bœuf, anti-globules rouges de cheval. Avoir de tels anticorps hétérophiles anti-mouton est une chose banale. Mais, ce qui est particulier à la mononucléose infectieuse, c'est que les anticorps hétérophiles propres à cette maladie sont décelés par des réactions spéciales dont le **MNI test**, qui est une agglutination sur lame de globules rouges formolés de cheval. Ces globules rouges sont agglutinés par une goutte de sérum du malade. Ce test sur lame est très rapide et commode, mais il ne vaut pas pour la primo-infection du jeune enfant. Il est en revanche **très utile en cas de mononucléose infectieuse** (qui est la forme symptomatique de primo-infection telle qu'on l'observe une fois sur deux chez l'adolescent ou l'adulte), même s'il peut être négatif au début de la mononucléose infectieuse ; il permet le diagnostic différentiel en urgence avec une leucémie aiguë. Ces anticorps hétérophiles ont la particularité d'être **transitoires.**
4. Ces anticorps hétérophiles ne sont pas les anticorps antivirus EB qui, eux, apparaissent et persistent toute la vie. Le virus persiste également, dans les globules blancs, dans les **lymphocytes B** uniquement, et cette **infection latente** se traduit de temps en temps par l'**excrétion** du virus dans la gorge, dans la **salive**. C'est ainsi que le virus persiste et se répand dans la population humaine.

3.2.2.2 Complications

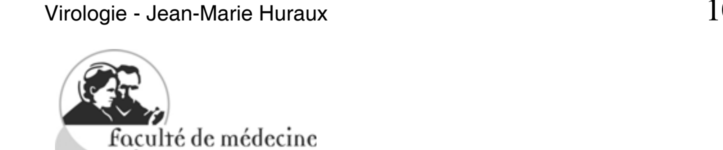
Elles sont rares : encéphalite, myocardite, purpura, thrombopénie et rupture spontanée de la rate. La plus importante est une **lymphoprolifération B éventuellement mortelle chez les sujets immunodéprimés**. Cette lymphoprolifération est, dans un premier temps, polyclonale et régressive si l'on peut corriger l'immunodépression, puis elle peut évoluer pour son propre compte sur un mode monoclonal et malin, incontrôlable (lymphome B non hodgkinien).

3.2.2.3 Épidémiologie de la mononucléose infectieuse

Pour qu'apparaisse une mononucléose infectieuse, il faut un adulte jeune, sans anticorps anti-EBV, soumis à une contamination interhumaine directe, comme pour tous les herpèsvirus. **La contamination salivaire** joue un rôle important, à tel point qu'on a parlé pour la mononucléose infectieuse de « maladie des fiancés » ou « du baiser ». La primo-infection de l'enfant, elle, est presque toujours inapparente, sans les éléments cliniques et biologiques de la mononucléose infectieuse.
La mononucléose infectieuse est une maladie de riches. Chez les pauvres, ce que les hygiénistes appellent promiscuité entraîne une primo-infection précoce à un âge où l'expression clinique de l'infection à EBV est très réduite. D'une façon générale - mis à part le cas de la varicelle très contagieuse à laquelle peu d'enfants échappent - les infections humaines à *Herpesviridae* sont plus fréquentes et plus précoces parmi les « classes socio-économiques défavorisées ».

3.2.3 Physiopathologie de la mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse est une lymphoprolifération bénigne, du moins chez l'adulte immunocompétent.
Le virus **infecte d'abord de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires**, puisqu'on le retrouve à ce niveau à l'état infectieux. Il infecte aussi les lymphocytes B mais cette infection est **abortive**, bien que l'ADN viral soit entièrement présent sous forme d'épisome dans les lymphocytes B infectés. Infection abortive signifie expression partielle du génome viral, ne concernant pas les protéines tardives. Elle entraîne une **prolifération polyclonale des lymphocytes B** qui va elle-même induire une réponse immunologique sous forme d'une **prolifération polyclonale de lymphocytes T CD8$^+$**. C'est cette dernière qui est responsable du syndrome mononucléosique. Les lymphocytes anormaux hyperbasophiles sont ces lymphocytes T CD8$^+$ qui vont limiter la prolifération des lymphocytes B infectés. Les anticorps hétérophiles de la mononucléose infectieuse sont produits par les lymphocytes B infectés en phase de prolifération temporaire.
Les adénopathies et le syndrome mononucléosique sont interprétés comme une réaction immunitaire cellulaire, des lymphocytes T CD8$^+$, visant les lymphocytes B infectés par le virus. L'angine et l'hépatite seraient l'expression clinique des destructions cellulaires entraînées par cette **réaction d'immunité cellulaire T.**
Une hyporéactivité des lymphocytes T, telle qu'on en voit au cours de divers **déficits immunologiques** héréditaires ou acquis (SIDA, traitement anti-rejet de greffe), va favoriser une **mononucléose grave**, qui est en fait une prolifération, sans frein, de lymphocytes B infectés. D'abord polyclonale et réversible en cas de rétablissement de l'immunité, cette lymphoprolifération B peut



devenir monoclonale et alors irréversible et maligne, sous forme de **lymphome B non-hodgkinien**.
L'EBV apparaît donc, par l'expression de ses gènes précoces, comme un immunostimulant des lymphocytes B, comme un « mitogène B », et la mononucléose infectieuse est **une maladie humaine liée à une stimulation cellulaire d'origine virale**. On parle de stimulation des mitoses plutôt que de transformation cellulaire, ce dernier terme évoquant un processus malin étranger aux mononucléoses courantes.

3.2.4 Infection latente

Après primo-infection, l'EBV persiste à vie dans **quelques lymphocytes B** (un sur 10^6) chez le sujet immunocompétent, sous forme de quelques copies de génome circulaire (épisomes). Ces lymphocytes B s'en trouvent **immortalisés** et les épisomes d'EBV se dupliquent à chaque mitose. Cette infection latente s'accompagne de l'expression d'une partie du génome viral sous forme d'antigènes de latence, dont les EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*).
Sporadiquement, une minorité de lymphocytes B infectés de façon latente entrent en **infection lytique**, par expression d'une protéine virale transactivatrice appelée ZEBRA. Il s'en suit l'expression des protéines tardives, structurales de l'EBV, dont la protéine de capside VCA (pour *viral capside antigen*) et les glycoprotéines d'enveloppe. Ainsi **sont fabriqués et libérés quelques virus** infectieux. Parallèlement, ces sujets sains anciennement infectés, séropositifs pour **l'EBV, excrètent sporadiquement du virus dans leur salive.**

3.2.5 EBV et cancer

EBV et infection latente des lymphocytes B

Plus de 70 gènes

Latence: le DNA viral, épisomique, exprime certains des 9 gènes de latence :

Latence 0	Latence I	Latence II	Latence III
LMP 2	EBNA 1	EBNA 1 LMP 1 et 2	LP EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C LMP 1 et 2

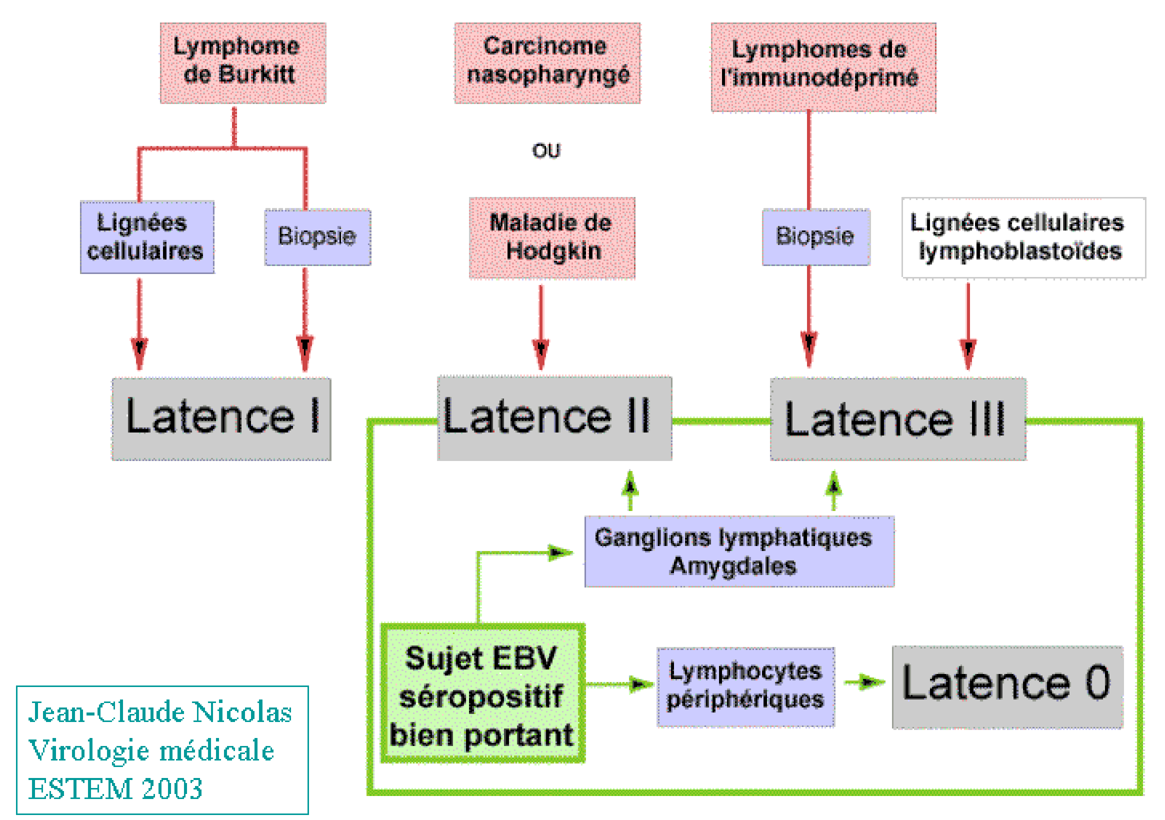
Le **passage de la latence à l'infection lytique**, productrice, est médiée par l'expression des gènes BCRF1 (homologue d'IL-10) et BHRF1 (homologue de BCL-2),

→ expression de nombreux gènes précoces et tardifs
→ inhibition de certains gènes de latence.

Un **défaut de contrôle de la latence** I, II, ou III peut donner diverses **tumeurs à λB**

Cours III – illustration 3A/4





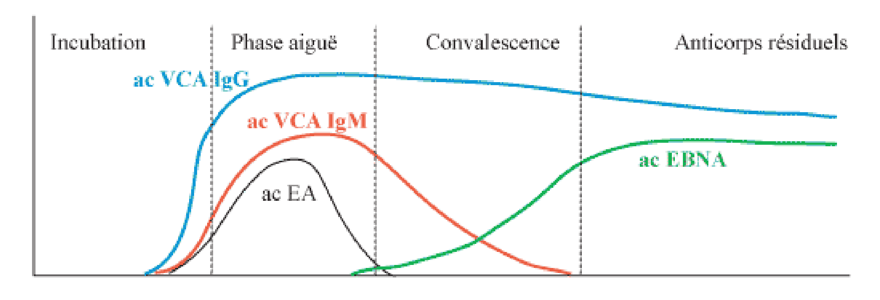
1. Le rôle de l'EBV dans la **tumeur de Burkitt** n'est pas encore connu. Est-ce la cause du lymphome ou est-ce un virus « de passage » qui « profite » des cellules tumorales pour s'y multiplier ? D'autant que le lymphome de Burkitt européen, contrairement au lymphome de Burkitt africain, n'est pas spécifiquement associé à une infection à EBV.
   Le **point commun à tous les lymphomes de Burkitt** est une anomalie chromosomique : des **translocations** qui font passer **l'oncogène myc** situé dans le chromosome 8 sous contrôle des promoteurs des immunoglobulines des chromosomes 14, 2 ou 22 (translocations 8:14 ; 8:2 ; 8:22), **promoteurs très puissants** car nous avons constamment besoin d'immunoglobulines. On pense que cette translocation est le résultat accidentel d'une multiplication prolongée et intense des lymphocytes B sous l'influence du génome viral (ou sous l'influence du paludisme dans les lymphomes de la zone d'endémie selon une hypothèse de Burkitt lui-même, le lymphome de Burkitt reculant en Afrique là où le paludisme recule).
2. Le **carcinome nasopharyngé** (CNP) est la première cause de cancer chez les Chinois de la région de Canton, même quand ils ont émigré. Les cellules épithéliales malignes contiennent toutes le génome de l'EBV. On soupçonne l'intervention d'un facteur alimentaire dans la détermination de cette tumeur. Un titre élevé d'IgA VCA est un signe prédicteur de ce cancer.
3. **Les personnes immunodéprimées** sont exposées au risque de **lymphome B non-hodgkinien**, après primo-infection ou réinfection endogène (réactivation de l'infection latente) par l'EBV. Ainsi, lymphoproliférations malignes induites par EBV et complications de l'infection par CMV sont les deux principales causes de mort par infection des immunodéprimés.



3.2.6 Diagnostic de l'infection par EBV et de la mononucléose infectieuse au laboratoire

1. **Diagnostic direct. L'isolement** du virus dans la gorge ou dans les globules blancs **est impraticable en virologie courante** car ce virus ne se multiplie *in vitro* que dans les lymphocytes, lymphocytes B, et sans donner d'effet cytopathique.
   L'isolement du virus se fait par un **test de transformation** de lymphocytes de sang de cordon ombilical en cellules lymphoblastoïdes par inoculation de lymphocytes ou de salive du patient. Les lymphocytes de sang de cordon (prélevé à la naissance) sont incapables de se maintenir, de se multiplier en culture *in vitro* tant qu'ils sont vierges de toute infection par le virus E-B (c'est le cas du nouveau-né « donneur » de ces lymphocytes). En revanche, sous l'effet de l'infection par le virus E-B, ces lymphocytes acquièrent la propriété de se multiplier indéfiniment sous forme de cellules lymphoblastoïdes immortelles (comme une lignée cellulaire continue de type KB). D'où le nom de test de transformation.
   Il est plus facile de détecter le génome du virus par **PCR.**
2. **Diagnostic indirect. C'est le sérodiagnostic spécifique de l'EBV**. Il est possible de titrer les anticorps anti-EBV, mais l'élévation du titre de certains d'entre eux échappe souvent aux investigations du fait que la mononucléose infectieuse débute **très progressivement** : ainsi les **anticorps VCA** (contre l'**a**ntigène de la **c**apside **v**irale) sont en général à leur titre maximal (au plateau) dans le premier sérum, et on ne peut donc plus observer d'élévation de titre à l'examen comparatif des 2 sérums. Cependant, il existe d'autres anticorps antivirus E-B, les **anticorps EBNA** (contre un **a**ntigène **n**ucléaire) d'apparition beaucoup plus tardive.
   Ainsi, **la présence dans le sérum d'anticorps VCA sans anticorps EBNA évoque une primo-infection récente. Ce qui est confirmé par la mise en évidence d'anticorps VCA de la classe des IgM.**

Evolution des anticorps viraux dans le sérum au cours de la mononucléose infectieuse



Autres causes de syndrome mononucléosique : HIV, CMV, Toxoplasme

Cours III - iluustration 4/4

3. Application au **diagnostic de la mononucléose infestieuse à EBV**. Il repose sur la recherche des anticorps hétérophiles par MNI test et sur le diagnostic indirect : IgG VCA+ et IgG EBNA-, avec confirmation par IgM VCA+. **Le diagnostic différentiel** de la mononucléose à EBV est pour l'essentiel le syndrome mononucléosique de la primo-infection à **CMV** ou surtout à **HIV**, et aussi la toxoplasmose.
4. Application aux **lymphoproliférations B induites par l'EBV chez les immunodéprimés**. Pour les prévenir, on s'aide de la **quantification** du **génome viral par PCR** dans les **lympho-**

cytes sanguins : passé un certain seuil, on craint la constitution d'un lymphome B, qu'on s'efforce d'éviter en réduisant, si possible, l'immunodépression (diminution du traitement anti-rejet de greffe, au risque de perdre le greffon ; correction du déficit en lymphocytes CD4+ d'un malade du SIDA, en optimisant le traitement anti-rétroviral). Ce **« seuil d'intervention »** est en cours de détermination, sachant que la simple positivité de la PCR dans ces lymphocytes sanguins est normale (1 lymphocyte infecté sur 10^6, environ).

3.2.7 L'EBV, outil de laboratoire

Il sert à immortaliser les lymphocytes B de sujets atteints de maladies génétiques intéressantes à explorer.

3.2.8 Points importants

- L'EBV est un *Herpesviridae* lymphotrope.
- Dans la majorité des cas, la primo-infection survient dans l'enfance et est **asymptomatique**, comme pour le CMV.
- Quand elle survient tardivement chez l'adulte, elle donne dans 1 cas sur 2 la **mononucléose infectieuse** (MNI).
- Le virus infecte de manière complète, lytique, les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires, avec **excrétion de virus dans la salive**. Il infecte les lymphocytes B, mais de façon abortive, provoquant une prolifération polyclonale des lymphocytes B. Celle-ci induit une réponse immunologique faite d'une prolifération polyclonale des lymphocytes T CD8+ qui la contrôle et qui est la responsable du syndrome mononucléosique. Le virus **persiste à vie dans les lymphocytes B** sous forme d'ADN génomique, donnant une infection latente, abortive et **immortalisant** ces cellules.
- La MNI associe des signes cliniques (fièvre, asthénie, angine et adénopathies) et des signes biologiques non spécifiques (syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique et anticorps hétérophiles).
- La **MNI est une lymphoprolifération B EBV-induite bénigne** contrôlée par les lymphocytes T
- En cas **d'immunodépression** portant sur les **lymphocytes T**, la **lymphoprolifération B** induite par l'EBV se trouve **incontrôlée** et peut aboutir à un **lymphome B non-hodgkinien, malin.**
- Au cours d'une primo-infection récente, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-EBV IgM et IgG VCA (*viral capsid antigen*), sans anticorps anti-EBNA (*nuclear antigen*). Le MNI-test est très utile au diagnostic de la mononucléose infectieuse en pratique médicale courante, mais il n'est pas toujours positif au début de la maladie.
- Les 4 principaux agents responsables de syndrome mononucléosique sont l'EBV, le CMV, l'HIV et Toxoplasma Gondii.
- **L'EBV est associé au lymphome de Burkitt et au carcinome nasopharyngé.**
- Lymphome B non-hodgkinien lié à l'EBV et pneumonie à CMV sont les deux principales causes de mort par infection des personnes immunodéprimées, tels les malades du SIDA ou les

greffés d'organes ou de moelle osseuse.

3.3 Herpèsvirus humain type 6 ou HHV-6

Découvert dans le sang de sujets immunodéprimés (SIDA notamment) il se multiplie dans les lymphocytes T CD4+ en culture de cellules, avec un effet cytopathique marqué. Il est largement répandu dans la population. La primo-infection survient le plus souvent entre 6 mois et 2 ans, et est le plus souvent asymptomatique. En dehors de la **6e maladie (éruptive)** ou **exanthème subit du nourrisson,** elle est responsable **d'un tiers des convulsions fébriles de l'enfant.**
L'HHV-6 est leucotrope, mais également **neurotrope**, et **hépatotrope**. Chez les personnes immunodéprimées, il est à l'origine d'encéphalites. Chez le greffé de moelle, il est responsable, en plus d'encéphalites, de syndromes fébriles accompagnés d'insuffisance médullaire, avec anémie. Il est responsable d'hépatites aiguës, surtout chez l'enfant, où il a été mis en cause dans des cas d'hépatite fulminante. Ces divers tropismes le rapprochent donc du CMV et de l'EBV.
L'HHV-7, proche de l'HHV-6, très largement répandu, parait « orphelin » de maladie.

3.4 Herpèsvirus humain type 8 ou HHV-8

Identifié initialement par des fragments de séquence génomique, ce nouvel herpèsvirus apparaît proche du virus Epstein-Barr. Il est **associé à la maladie de Kaposi** (appelée autrefois sarcome de Kaposi), que celle-ci soit ou non associée à l'infection à HIV. On le trouve aussi dans deux maladies lymphoprolifératives rares : le lymphome diffus des séreuses et la maladie Castleman. Ces associations évoquent le rôle causal du virus dans ces maladies.
Ce virus semble, **pour une part** du moins, transmis par voie **sexuelle.**
Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps spécifiques et la recherche du génome viral par PCR.
Sa prévalence est de l'ordre de quelques % dans nos régions, alors qu'il est beaucoup plus répandu en Afrique (prévalence de **50 % en Ouganda**, avec acquisition **avant la puberté**) (**revoir illustration III-1 (voir page 96)**). Chez le receveur de greffe de rein séropositif, sa réactivation du fait de l'immunodépression est cause de sarcome de Kaposi.
L'HHV-8 est un virus **opportuniste** pathogène chez les personnes **immunodéprimées**, greffés d'organes, malades du SIDA.
Ainsi, **deux herpèsvirus** se trouvent **associés à des proliférations cellulaire potentiellement malignes : l'EBV et l'HHV-8**

3.5 Herpesvirus simiæ ou virus B du singe

Cet *Herpesviridae* animal mérite d'être connu. Il détermine chez le singe une maladie buccale érosive banale, équivalent de l'herpès humain, bénigne pour cet animal. En revanche, sa transmission accidentelle à l'homme, par morsure ou manipulation au laboratoire de tissu infecté, entraîne une **encéphalomyélite constamment mortelle sans traitement**. D'où l'intérêt des animaleries contrôlées à cet égard ! Le virus est heureusement sensible, expérimentalement, à l'ACV et plus encore à la DHPG (ganciclovir).

Chapitre 4

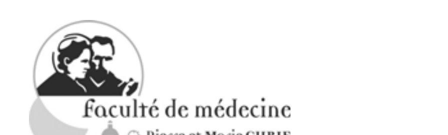
Rétrovirus humains - 1ère partie (le VIH ou HIV)

4.1 Introduction : généralités sur les rétrovirus

Virus à **ARN** monocaténaire, à capside polyédrique, à enveloppe membranaire, les rétrovirus ont en commun le fait que **leur génome doit être transcrit en ADN** par une ADN polymérase ARN-dépendante (synthétisant l'ADN sur une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse (TI ou RT pour *reverse transcriptase* en anglais). l'ADN proviral ainsi synthétisé **s'insère dans l'ADN cellulaire** par ses deux extrémités appelées LTR (pour *long terminal repeat* = séquences terminales redondantes). L'information génétique virale se trouve intégrée définitivement dans le génome cellulaire (« archivée »), d'où elle sera exprimée, comme celles des gènes cellulaires, par l'appareil de transcription de la cellule. Cette transcription cellulaire aboutit à la synthèse de nouveaux génomes viraux et d'ARN messagers viraux qui seront traduits en protéines : protéines **Gag** (pour *group antigen*), protéines **Pol** (pour polymérase virale = transcriptase inverse, associée à des activités de protéase et d'intégrase) et protéines **Env** (la glycoprotéine de surface gp120 et la glycoprotéine transmembranaire gp41 du HIV-1).
On compte parmi les rétrovirus : 1) des rétrovirus oncogènes animaux, oncogènes lents ou rapides (cf premier cours) ; 2) les **HTLV** (cf cours suivant) ; 3) les **lentivirus comportant les HIV** à côté de virus animaux (virus du visna, virus des syndromes d'immunodéficience du singe, du chat, du bœuf).

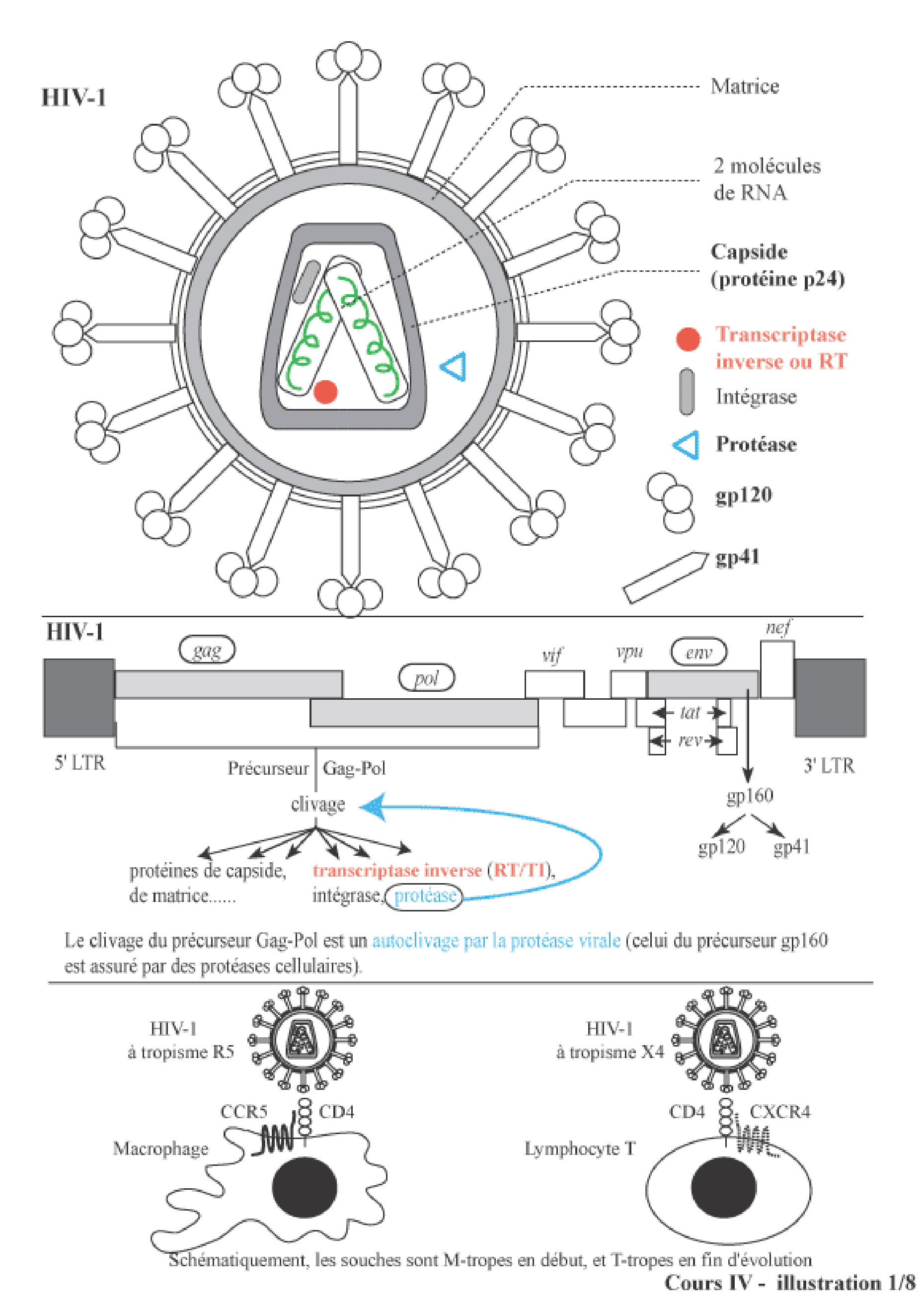
4.2 L'HIV ou VIH, virus de l'immunodéficience humaine

La découverte de l'HIV-1, sous le nom de LAV en 1983, revient à Françoise BARRÉ-SINOUSSI,



à Jean-Claude CHERMANN et à leurs Collègues Cliniciens, Virologistes et Immunologistes œuvrant autour de Luc MONTAGNIER de l'Institut Pasteur. Le virus « découvert » l'année suivante par Robert GALLO n'était autre que cette même souche, reçue de L. MONTAGNIER.
La plus ancienne souche caractérisée rétrospectivement par PCR sur du matériel anatomique conservé remonte à 1959. D'après « l'horloge moléculaire », l'HIV-1 serait apparu vers 1930, d'un passage à l'homme d'un virus de l'immunodéficience simienne du chimpanzé (SIV_{cpz}).
En 1986 un deuxième type d'HIV a été découvert par l'équipe de Virologie de l'Hôpital Claude Bernard sous la direction de Françoise BRUN-VÉZINET, et caractérisé par François CLAVEL de l'Institut Pasteur comme HIV-2, en raison de différences sensibles dans la structure du virus.
L'HIV-2 est très proche du SIV_{mn}, virus de l'immunodéficience simienne du mangabey « enfumé » (*sooty mangabey*, apparenté aux macaques). Dans ce qui va suivre, il sera essentiellement question de l'HIV-1, le responsable de la pandémie actuelle de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
Précisons que la plupart des HIV-1 appartiennent au groupe M (pour *most*), composé des sous-types ou clades A à K, le sous-type ou clade B étant le plus répandu dans les pays occidentaux ; l'Afrique, origine de l'épidémie, étant le continent le plus riche en sous-types différents, avec des recombinants entre sous-types (mosaïques A/E, B/C, A/G par exemple). Le groupe O (pour *outlier*) comporte des HIV-1 rares et surtout localisés en Afrique de l'Ouest, au Cameroun notamment, très différents des sous-types du groupe M.

4.2.1 Structure du virus



Cours IV - illustration 1/8

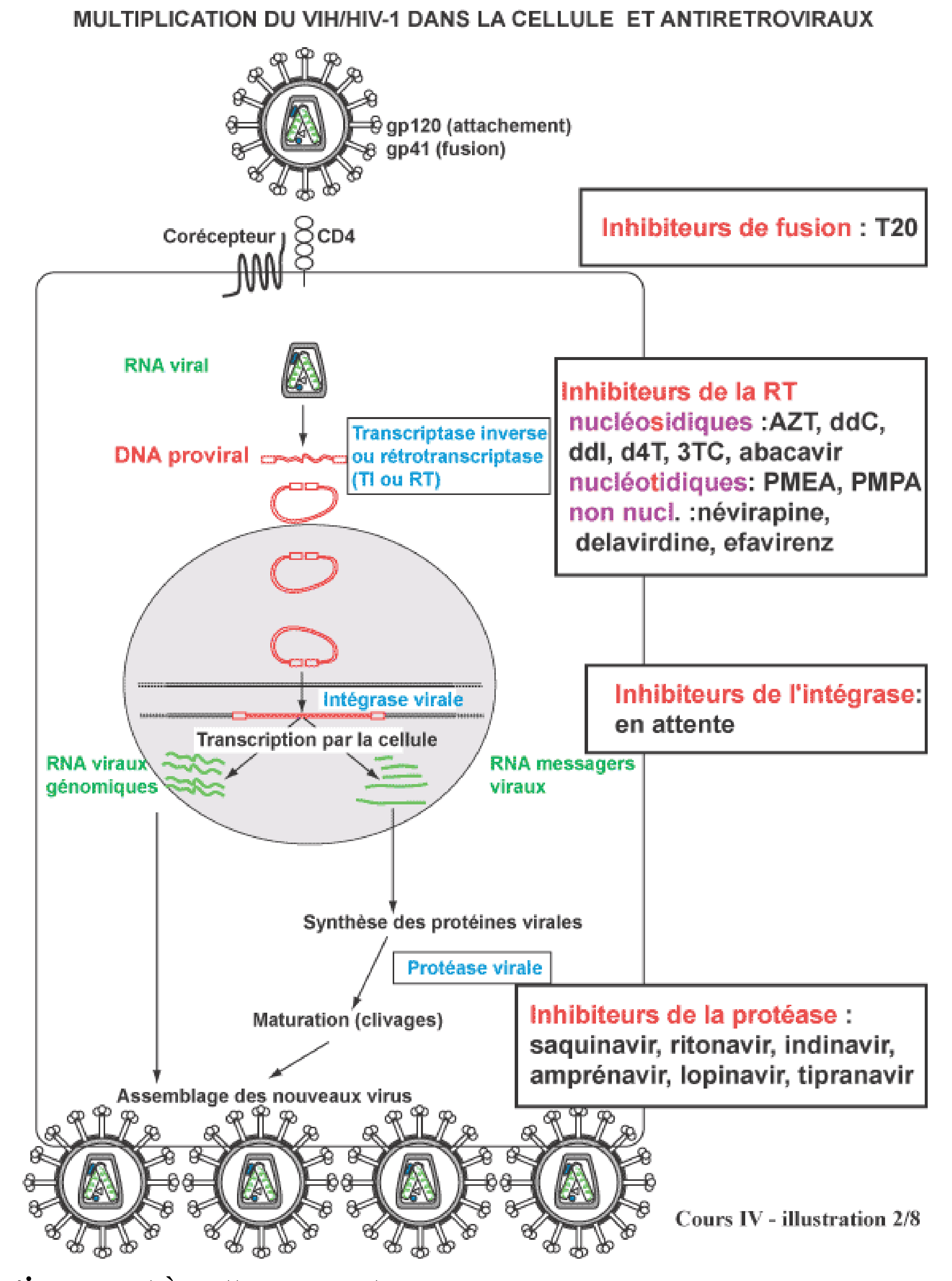
Il comporte, de l'extérieur vers l'intérieur, une **enveloppe** membranaire ou péplos dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique et se trouve hérissée de spicules glycoprotéiques. Celles-ci comportent une partie interne, la **gp41** ou glycoprotéine **transmembranaire** (TM) et une partie **externe**, la **gp120** (SU pour surface).
La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une **matrice** protéique faite de la p17 (MA). **La capside virale** en forme de cône tronqué **est faite de p24** (CA). À l'intérieur se trouve l'ARN, entouré de la **protéine de nucléocapside** (NC).
La transcriptase inverse (TI) ou RT pour rétro-transcriptase (ou en anglais *reverse*



transcriptase), qui intervient en début de cycle, est à l'intérieur de la capside, associée à une **intégrase** (IN, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire) et à une **protéase** (PR). Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la chimiothérapie antirétrovirale. L'ARN viral se trouve en deux exemplaires, sans qu'on sache la raison de cette diploïdie.
Le génome viral (que l'on analyse ici sous forme d'ADN proviral) comporte en plus des gènes **classiques de structure** qui sont les gènes ***gag*, *pol*** et ***env***, **des gènes de régulation** qui ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus : parmi ces derniers ***tat*, *rev*** et ***nef*** ont été les premiers étudiés. Tous ces gènes de l'HIV utilisent **les 3 phases de lecture** du génome comme l'indique leur disposition en 3 strates sur l'illustration **IV-1**. D'autre part, pour utiliser au maximum les possibilités d'information du génome, certains gènes fonctionnent avec un **épissage** des ARN messagers ; c'est en particulier le cas de ***tat*** et de ***rev*.**
Certains gènes expriment leur information sous forme de **précurseurs** polypeptidiques secondairement clivés. Il en est ainsi de **Gag** et **Pol** d'une part, et d'autre part de gp120 et gp41. **Le clivage du précurseur Gag-Pol, assuré par la protéase virale**, est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral ; elle intervient en fin de cycle. En revanche, le clivage de la gp160, précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe, en gp41 et gp120, est assuré par des protéases cellulaires.
Indiquons dès à présent que les 2 enzymes cibles des chimiothérapies antivirales actuelles sont la rétrotranscriptase et la protéase. Des antiviraux anti-intégrase sont en essais cliniques, et l'on dispose par ailleurs d'anti-gp41, inhibiteurs de la fusion-lyse.



4.2.2 Cycle de multiplication de l'HIV au niveau de la cellule



Trois caractéristiques sont à mettre en avant :

1. l'HIV a une affinité obligatoire pour les cellules portant la **molécule CD4**, qui vont répliquer le virus, mais il lui faut aussi trouver une 2e molécule cellulaire, le **corécepteur** (CXCR4 ou CCR5). Il existe **trois types de cellules cibles** : les lymphocytes CD4+, les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques.
2. un taux très élevé de mutations survient pendant la rétrotranscription.
3. le progénome ou ADN proviral, au-delà de son intégration dans le génome cellulaire par l'in-



tégrase virale, est transcrit par l'appareil de transcription de l'hôte, **comme le seraient d'autres gènes cellulaires**. Cependant cette expression du progénome viral est sous le contrôle de **facteurs cellulaires** (le NF-kappaB par exemple) et **viraux**, ces derniers étant les protéines de régulation de l'HIV, en particulier Tat et Rev...

4.2.2.1 L'attachement

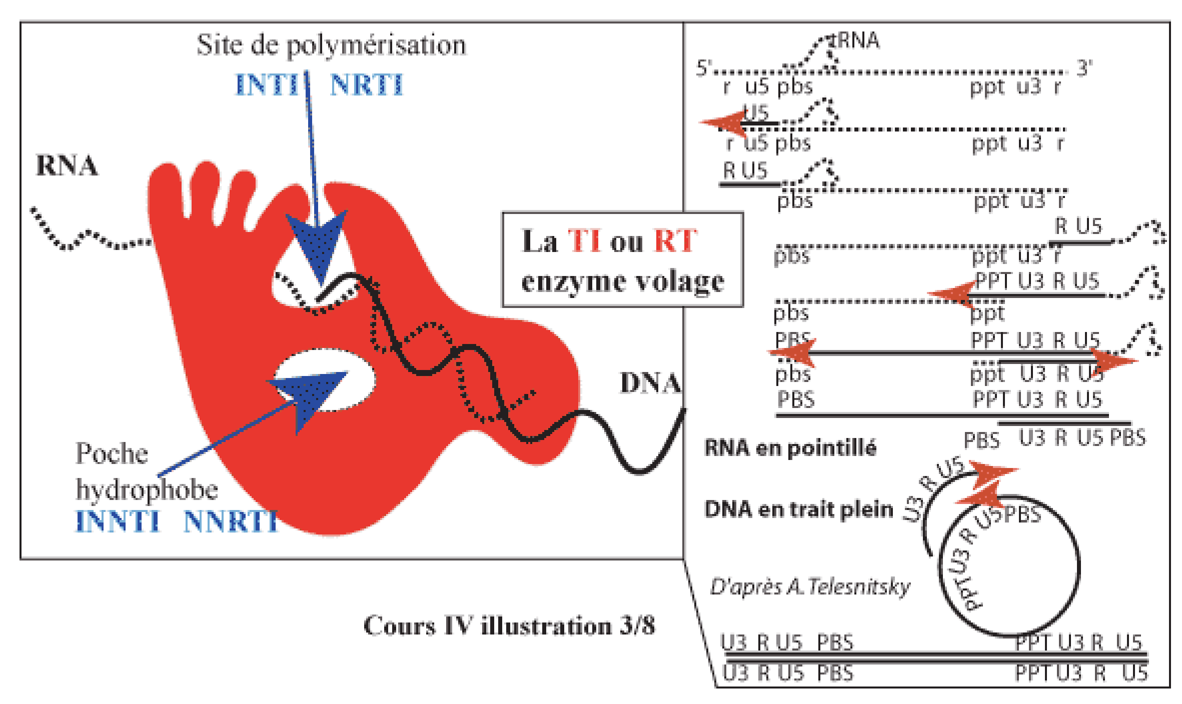
Le cycle viral commence par **l'attachement** des particules virales sur la cellule cible.

1. **Récepteurs et Corécepteurs**. L'attachement est dû à une interaction très forte entre la gp120 du côté viral et le récepteur cellulaire qui est l'extrémité de la molécule CD4 du côté cellulaire (D. KLATZMANN, Pitié-Salpêtrière et A.G. DALGLEISH, Chester Beatty labs, Londres). De plus, l'attachement du HIV exige, à côté du récepteur CD4, un corécepteur. C'est une molécule protéique « fauxfilée » dans la membrane cytoplasmique. Sur les monocytes-macrophages infectables par les souches monocytotropes (M-tropes), c'est la molécule CCR5 (récepteur des chimiokines RANTES, MIP1-α et MIP1-β) ; sur les lymphocytes T infectables par les souches lymphotropes (L-tropes), c'est la molécule CXCR4 (récepteur de la chimiokine SDF-1) **Revoir illustration IV-1 (voir page 115)**
2. **Fusion-Lyse**. Les interactions de la gp120 avec le CD4 et le corécepteur induisent un changement de conformation de la gp120, avec clivage de cette molécule et, fait important, dégagement de la gp41 et **arrimage de la gp41 dans la membrane cytoplasmique**. Le raccourcissement de la gp 41 (par repliement sur elle-même, comme les baleines d'un parapluie que l'on referme) entraîne le contact entre enveloppe virale et membrane cytoplasmique avec, au niveau de la gp41, un phénomène de fusion-lyse qui crée un trou (pore). Cela introduit, à travers ce pore, la capside virale et son contenu dans le cytoplasme. Donc, la **gp120 est responsable de l'attachement, et la gp41 de la fusion-lyse**
3. **Trois principales catégories de cellules sont infectées par le virus** : les **lymphocytes T CD4+** mais aussi les cellules du système **monocytes - macrophages**, ces dernières exprimant la molécule CD4 à un niveau moindre que pour les lymphocytes T CD4+, mais néanmoins significatif, et les **cellules dendritiques.**
   L'infection virale a **sur les lymphocytes T CD4+ un effet létal** qui, dans les cas les plus démonstratifs, consiste en un ECP à type de syncytiums et aboutit à la mort des cellules. (Or les lymphocytes T CD4+ auxiliaires ont un rôle essentiel dans la régulation de l'activité des lymphocytes B et des lymphocytes T CD8+).
   En revanche, **monocytes et macrophages** peuvent supporter sans ECP et sans dommage l'infection, constituant ainsi un **réservoir** pour les virus, mais aussi un **véhicule** pour infecter précocement, dès la primo-infection, divers compartiments de l'organisme, et en particulier le **système nerveux central.**
   Dans les follicules lymphoïdes (qui sont le principal organe/tissu cible de l'infection virale), **les cellules folliculaires dendritiques**, élément architectural essentiel de ces follicules, capturent les particules virales et les présentent aux cellules lymphoïdes. À un stade avancé de l'infection, les cellules folliculaires dendritiques sont détruites, ce qui participe à l'atrophie finale des formations lymphoïdes au stade du SIDA.
   Chez un individu infecté, les souches virales sont monocytotropes (macrophagetrope) en début d'infection, mais généralement lymphotropes et de plus en plus cytolytiques lorsque l'in-

fection est évoluée.

4.2.2.2 La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (RT)

Une enzyme volage, et incorrigiblement infidèle



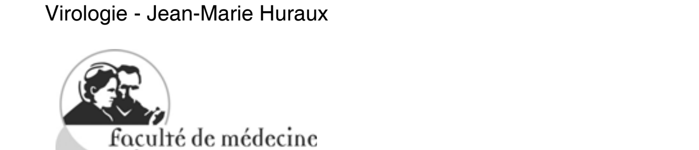
Elle procède à **une opération complexe**. En forme de main droite, elle reçoit la matrice d'ARN entre le « pouce » et la base des « autres doigts ». C'est là qu'est synthétisé, en début de cycle, avec comme matrice l'ARN génomique, l'ADN proviral ou cDNA.

En outre, l'enzyme à fonctions multiples qu'est la RT assure la duplication de cet ADN, l'hydrolyse de la matrice d'ARN, avec des opérations de transfert d'ADN, notamment pour produire les deux LTR. La RT doit donc, de façon répétée, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral, avec un risque **d'erreur** par dérapage (*frameshift*) à chaque ré-attachement. Autrement dit, par nécessité, la RT « papillonne », se montre **très infidèle.**

Comme par ailleurs la RT n'a pas de mécanisme de correction, une **incorporation erronée** survient tous les 10 000 nucléotides. Sachant que le génome viral est fait de 10 000 nucléotides, il faut s'attendre à **une mutation à chaque cycle viral**. Il en résulte que la population virale est un mélange en équilibre instable de virus génétiquement différents mais voisins : on parle de quasi-espèce, d'essaim de génomes viraux distincts, d'où vont émerger les **variants antigéniques** et les **mutants résistants aux antiviraux**.

D'autre part, ***un à 10 milliards de virus*** composant la population virale sont ***renouvelés tous les 2 jours*** par l'organisme infecté (« durée de vie » moyenne des particules virales), et l'on assiste, grâce à ce *turn over* très important et à ***l'infidélité de la RT***, à une dérive de la population virale au cours du temps, dérive imposée par les facteurs de sélection que sont la réponse immunitaire et la chimiothérapie antivirale.

De fait, on observe une dérive progressive de la population virale vers la **résistance aux antiviraux**, tout **comme vers *l'échappement* aux anticorps neutralisants et aux lymphocytes CD8+**



anti-HIV, initialement produits en réponse à la primo-infection. Cela est d'autant moins évitable qu'au décours de la primo-infection, on part avec une population initiale d'une dimension considérable, l'infection des formations lymphoïdes profondes et du système monocytes - macrophages représentant un **énorme réservoir de virus**, très supérieur à ce qu'on pourrait imaginer en ne considérant que la virémie modeste de la période de « latence clinique ». La plasticité de l'HIV est redoutable. C'est particulièrement le cas de la structure virale où se fixent les anticorps neutralisants, la **boucle V3 (V pour variable) de la gp120.**
Cela réduit considérablement les possibilités de neutralisation efficace par les anticorps ou les CTL du sujet infecté ou de tout autre source. C'est un obstacle énorme à toute stratégie vaccinale.
Quant aux mutants résistants aux antiviraux, ils sont sélectionnés inéluctablement sous monothérapie (traitement par un seul antiviral). L'infection par l'HIV n'a pu être contrôlée (avec régression des symptômes du SIDA et retour à une infection asymptomatique) qu'à partir du moment où l'on a pu associer simultanément plusieurs antirétroviraux vis-à-vis desquels il n'y a pas de résistance croisée (c.a.d. des antirétroviraux sélectionnant chacun des mutations de résistance différentes).

4.2.2.3 Un mécanisme complexe de régulation

L'expression du cDNA proviral est soumise à **un mécanisme complexe de régulation**, pas encore totalement élucidé.
Le LTR n'est pas qu'un site d'insertion de l'ADN proviral dans le génome cellulaire. C'est aussi le site d'attachement de l'ARN polymérase cellulaire, où s'initie la transcription. Le LTR est sensible à différents **facteurs de transcription**, certains **viraux** comme les protéines **Tat** et **Rev**, d'autres **cellulaires** comme le facteur nucléaire κB (**NF-kappaB**).
Ce NF-kappa B est activé par des mitogènes, des cytokines ou par la surinfection par un autre virus ; il se fixe alors sur un site spécifique du LTR.
Quant à la **protéine Tat**, elle se fixe non pas sur le LTR mais à proximité, sur la structure en épingle à cheveux marquant en 5' le début de tous **les messagers viraux précoces dont elle stimule la synthèse** par un facteur de x 50. **Rev intervient plus tard sur les messagers tardifs** traduits en précurseurs des protéines de structure : précurseur Gag-Pol, autoclivé par la protéase virale, précurseur Env, clivé par des protéases cellulaires. Le rôle des autres facteurs viraux régulant la transcription est moins bien connu.

4.2.3 La multiplication virale au niveau de l’organisme

Western blot HIV

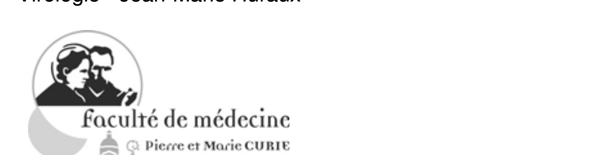
Alors que le **dépistage** dans le sérum du patient des anticorps HIV par technique **ELISA** donne une réponse **globale,** en plus ou en moins, "HIV séropositif ou séronégatif", le Western blot caractérise, dans le sérum du patient HIV séropositif, **les différents anticorps** correspondants aux différents antigènes du virus. Ces antigènes viraux ont été au préalable déposés sous forme de bande sur une bandelette de nitrocellulose, par migration en électrophorèse, de sorte qu'ils s'étagent par ordre de **poids moléculaire décroissant** de haut en bas sur la bandelette. Celle-ci est mise en contact avec le sérum du patient. S'il contient des anticorps anti-HIV, ceux-ci vont se fixer sur la bande en regard de l'antigène viral correspondant et vont **marquer cette bande** (grâce à une coloration immunoenzymatique).

On déclare le **Western blot HIV-1 positif** quand sont marquées par les anticorps du patient **au moins 2 bandes** correspondant, **soit à deux des trois glycoprotéines virales (gp160, 120 ou 41)**, **soit** à la **p24** et à la **gp160** (début de **séroconversion**).

Cours IV - illustration 4/8

L’organe cible principal est constitué par les formations lymphoïdes, mais le cerveau peut être également un organe cible. L’infection évolue en 3 phases : primo-infection, phase asymptomatique et SIDA

1. ***Le virus est transmis*** par les rapports **sexuels homo ou hétérosexuels** ou par **transfusion** avec du sang de sujet infecté ou par **échange de seringue chez les drogués**. La transmission materno-infantile qui selon les études frappe 10 à 40 % des enfants de mère infectée survient **en fin de grossesse** et à **l’accouchement**. Le virus peut être transmis par **le lait** quand la mère



nourrit son enfant, surtout si elle est en phase de primo-infection. La transmission sexuelle de cette MST se trouve facilité par la multiplicité des partenaires et par la **préexistence des lésions génitales érosives** telles qu'en donnent les autres MST.

[L'utilisation d'un spermicide tel que le nonoxylol (ou N9), pour prévenir l'acquisition de l'HIV, l'a, au contraire, facilitée, cela par altération de la muqueuse vaginale, de sorte que la recherche de nouveaux microbicides met l'accent sur leur innocuité pour les muqueuses, autant que sur leur activité virucide.]

Donc, transmission par « **les 3S** » sang, sexe et seringue, **transmission mère-enfant, comme pour l'HBV** mais, contrairement à l'HBV et fort heureusement, **pas de transmission « sous le toit »** par simple cohabitation. La salive est considérée comme non contagieuse et le virus n'est pas transmis par les insectes hématophages (moustiques ou punaises). Ainsi les jeunes qui ont échappé à la transmission mère-enfant périnatale restent à l'abri de l'infection jusqu'à l'âge des rapports sexuels et des scarifications rituelles.

La contamination professionnelle des soignants, par piqûre accidentelle, est rare mais existe (risque de 0,3 %) et l'on a dénombré près de 100 de par le monde. Le risque est bien moindre que pour la transmission professionnelle de l'HBV avant la vaccination anti-HBV (rappelez-vous la **règle des 3** : le risque moyen d'infection est de 30 %, 3 %, 0,3 % et 0,03 % pour, respectivement, un accident d'exposition au sang HBV+, HCV+, HIV+ et pour une exposition sexuelle à l'HIV).

On attribue actuellement un rôle important aux **cellules dendritiques** au site d'inoculation muqueux. Ce sont ces cellules qui fixent le virus et qui le transportent aux organes lymphoïdes. Cette fixation se fait par un récepteur, une lectine appelée DC-SIGN.

2. **La primo-infection**

   Elle est **symptomatique une fois sur deux** environ, pouvant associer à de la fièvre, des adénopathies avec angine, éruption, méningite, voire encéphalite. Un syndrome mononucléosique peut être le signe d'une primo-infection à HIV. Donc un syndrome **parfois proche d'une mononucléose infectieuse** (MNI). Tous ces signes vont rétrocéder.

   Cependant, cette phase est marquée par un premier **pic, très élevé, de virémie (antigénémie p24** positive et nombreuses copies d'**ARN viral dans le plasma) (revoir illustration IV-4** **(voir page 121))**, l'infection s'établit dans les **ganglions lymphatiques**, le virus y étant apporté par les ramifications des cellules folliculaires dendritiques. C'est là que les deux principales catégories de cellules cibles, les lymphocytes T CD4+ et les monocytes-macrophages viennent s'infecter par le virus. Au stade du SIDA, qui survient en moyenne après 10 ans d'évolution, le réseau des cellules folliculaires dendritiques est détruit et les virus sont relargués dans la circulation.

   La conséquence la plus frappante de l'infection à HIV **est la baisse des lymphocytes T CD4+** telle qu'on l'observe dans le sang. Elle survient déjà durant la primo-infection, puis se corrige partiellement en même temps qu'apparaissent les anticorps neutralisants et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du virus. Puis durant la phase de latence clinique la baisse des lymphocytes T CD4+ procède lentement pour s'accélérer lors du passage au stade de SIDA.

3. **SIDA**. Le passage des lymphocytes T CD4+ circulants sous la barre des 200/mm^3 de sang (normale = 1000), marque l'entrée dans **le SIDA**, en moyenne après 10 ans d'évolution. Le réseau des cellules folliculaires dendritiques est détruit, et avec lui les centres germinatifs des formations lymphoïdes, tandis que les virus sont relargués dans la circulation : l'antigène p24 réapparaît, avec titre à nouveau élevé de virus dans le plasma ou les lymphocytes sanguins périphériques, et en miroir une baisse des anticorps anti-p24. Cette phase de multiplication

virale incontrôlée est aussi celle où les souches de virus résistant aux antiviraux deviennent prédominantes. Le SIDA est caractérisé par la survenue d'infections opportunistes, d'une encéphalite à HIV (marquée par un état de démence), ou de néoplasies dont il existe 3 variétés liées à 3 catégories de virus : une maladie de Kaposi extensive (HHV-8), des lymphomes B (EBV), des cancers anogénitaux et notamment des cancer du col extensif (HPV-16 et 18).

4. Soulignons le fait que la **période asymptomatique**, qui sépare primo-infection et SIDA, **n'est pas une période d'infection virale latente** : le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial et, si l'antigène p24 a généralement disparu, la virémie n'est pas supprimée : **persistance de lymphocytes sanguins circulants infectés et de molécules d'ARN viral dans le plasma**. D'ailleurs, durant cette phase d'infection cliniquement asymptomatique, la **transmission** au partenaire sexuel, ou la transmission par transfusion ou échange de seringue sont malheureusement **possibles.**
5. **Chez l'enfant,** on distingue **deux formes cliniques** : la forme précoce et rapide, minoritaire, menant en quelques mois à la mort dans un tableau d'encéphalopathie subaiguë et liée à une infection *in utero* ; la forme majoritaire, liée à une infection en fin de grossesse ou à l'accouchement, et de symptomatologie tardive, proche de celle de l'adulte.
   Actuellement, dans les pays en voie de développement, la forme liée à une infection en fin de grossesse est majoritaire mais, dans les pays qui ont accès à la prophylaxie de la transmission materno-fœtale de l'HIV par utilisation des antirétroviraux en fin de grossesse, la forme à contamination *in utero* est pratiquement maintenant exclusivement observée mais elle est relativement peu fréquente.

4.2.4 Épidémiologie

Les premiers cas de SIDA reconnus *a posteriori* sont, semble-t-il, ceux d'une famille de marins norvégiens (1960).

Cependant, le berceau de l'HIV-1 est l'Afrique intertropicale, qui reste la zone la plus touchée avec une estimation d'environ 28 millions de sujets infectés. La transmission y est essentiellement hétérosexuelle et materno-infantile. Dans les mégapoles du monde occidental, les homosexuels et les toxicomanes usant de la voie veineuse ont joué un rôle important dans l'initiation de l'épidémie. Partout, la prostitution sans protection est un facteur de risque. Ainsi l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud-Est, et l'Europe de l'Est prennent le chemin menant à une situation « de type africain ».

On estime actuellement à près de **40 millions** le nombre de sujets infectés, avec **16 000 nouveaux cas par jour (1200 nouveau-nés par jour)**, dont **95 %** au moins dans le **Tiers Monde**. Dans certaines zones de l'Afrique, plus de 30 % des sujets sont infectés. En l'absence de vaccin prévisible à court terme, **on ne peut freiner l'extension catastrophique du SIDA que par des modifications comportementales (qui ont suffit à faire régresser l'épidémie en Thaïlande et en Ouganda).**

4.2.5 L'HIV-2

L'HIV-2 a pour particularité d'être à l'origine localisé à la partie Ouest de l'Afrique noire, d'avoir un potentiel épidémique moindre que l'HIV-1 et d'évoluer plus lentement vers le SIDA. Du point



de vue phylogénique, **l'HIV-2 est plus proche du virus de l'immunodéficience du singe (SIV)** que ne l'est l'HIV-1. Il existe des réactions antigéniques croisées entre les 2 types d'HIV, notamment pour la protéine de capside, p24 pour l'HIV-1 et p26 pour l'HIV-2, mais pas pour l'enveloppe, gp120 et gp 41. Sa sensibilité aux antirétroviraux diffère de celle de l'HIV-1 (insensibilité aux INN et au T20), d'où l'importance de ne pas les confondre.

4.2.6 Diagnostic virologique et suivi au laboratoire de l'infection à VIH

Revoir illustration IV-4 (voir page 121)

4.2.6.1 Dépistage

1. **Indications et principes**
   Le dépistage de l'infection est dans notre pays **volontaire** mais ***largement proposé*** et ***toujours prescrit par un médecin***, médecin, généraliste, spécialiste, ou travaillant dans un centre de dépistage anonyme et gratuit. Le dépistage est obligatoire pour don du sang, d'organe de tissu ou de sperme. La **confidentialité** de l'examen est requise pour garder la coopération des sujets infectés, sans laquelle on ne saurait lutter efficacement contre une maladie sexuellement transmissible mortelle.
   Le dépistage de l'infection repose sur la recherche des **anticorps** par **ELISA, avec confirmation par Western blot**. En France l'ELISA est fait en double test chez les sujets s'inquiétant de leur état, mais en simple test chez les donneurs de sang. Il s'agit d'ELISA « **mixte** », c'est-à-dire décelant les anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2.
2. **Dépistage** des **anticorps** par **ELISA**
   Il met en jeu un **mélange d'antigènes viraux**, initialement extrait de culture cellulaire infectée, maintenant constitué de protéines recombinantes. En tant que test de dépistage, cet ELISA se doit de « ratisser largement » et il donne de fait **quelques faux positifs** (0,5 % dans la population générale), de sorte que **tout résultat positif ou douteux** (discordance entre les 2 ELISA par exemple) **exige** un contrôle par **Western** blot HIV-1 et **un 2e prélèvement** de sérum, indispensable pour parer à toute erreur d'étiquetage sur le premier prélèvement, compte tenu de la gravité du diagnostic.
3. **Confirmation par WESTERN BLOT**
   On oppose au sérum du sujet les principaux **antigènes viraux séparés** les uns des autres par électrophorèse et disposés en bandes sur une languette de nitrocellulose. On déclare le **Western blot positif** quand **le sérum du sujet contient des anticorps rendant visibles au moins deux bandes,** correspondant soit à 2 des 3 glycoprotéines virales (gp160, 120 ou 41), soit à la p24 et à la gp160 (début de séroconversion). **Un Western blot douteux, anticorps anti-p24 isolés par exemple, oblige à un nouveau test 3 semaines plus tard** et à un Western blot HIV-2 car cette situation peut correspondre à 3 éventualités : à **un début de séroconversion** qui se complètera en 3 semaines, **à une positivité en HIV-2**, ou le plus souvent à une **réaction non spécifique** (non liée à l'HIV).
4. **Détection de l'antigénémie P24**

Elle se fait en ELISA. Son intérêt actuel est **le diagnostic avant la séroconversion** des anticorps en ELISA ou Western blot. Celle-ci apparaît 6 à 8 semaines après le contage, laissant avant elle une période où l'absence d'anticorps coïncide avec le pic de virémie de primo-infection. L'antigénémie p24 est prescrite chaque fois qu'après un contage possible on craint de se trouver dans cette période. Cela ne dispense pas de rechercher l'apparition des anticorps en ELISA, avec un **dernier test 3 mois après le contage possible.**

5. **Détection de L'ARN VIRAL par PCR**
   Plus sensible que la détection de l'antigénémie p24, elle tend à remplacer celle-ci.

4.2.6.2 Isolement du virus en culture de cellules

C'est un examen de principe simple mais d'exécution **fastidieuse**

[Il est effectué dans un laboratoire de sécurité P2 à accès contrôlé. Le virus est recherché soit à partir du plasma, soit à partir des cellules mononucléées sanguines (PBMC pour *peripheral blood mononuclear cells*). On inocule ces prélèvements à des PBMC de donneurs sains préalablement stimulés par la phytohémagglutinine (PHA) et cultivés en suspension. La multiplication du virus dans cette culture est détectée par l'apparition dans le surnageant de l'antigène p24 de l'HIV-1 ou plus universellement par l'apparition d'une activité rétrotranscriptase. On maintient la culture en bon état (sans souillure) pendant 3 à 4 semaines, en changeant régulièrement le milieu de culture et en ajustant la densité de PBMC. La recherche d'une virémie à partir des PBMC de patients (« virémie cellulaire ») est presque toujours positive tandis que la « virémie plasmatique » n'est régulièrement positive qu'aux stades avancés de l'infection, SIDA et préSIDA]

Les **principales indications de l'isolement** en culture de PBMC sont **restreintes** 1) aux cas d'infection atypique en ce qui concerne les résultats des examens biologiques, la clinique ou l'épidémiologie ; 2) à la mise en place et le suivi de certains essais cliniques pour l'obtention de la souche en vue de l'étude de la sensibilité des souches aux antiviraux.

4.2.6.3 Virologie moléculaire

Les techniques d'amplification de séquences nucléotidiques, dont **la PCR**, ont pour avantage de se faire sur des prélèvements inactivés et non dangereux, de donner des résultats en un ou deux jours, de se prêter à une automatisation et surtout d'être très sensibles. La PCR ADN, sur les PBMC du patient (à la recherche de l'ADN proviral intégré), est régulièrement positive. La PCR ARN sur le plasma (à la recherche du génome viral) est elle aussi régulièrement positive. Elle comporte une étape initiale de rétrotranscription (faite avec une RT de virus murin, et l'on parle donc de RT-PCR), ce qui en complique l'exécution. Elle peut être qualitative ou quantitative.

Il existe des substituts à la PCR ARN quantitative, appelés technique de l'ADN branché et NASBA, et permettant une quantification de l'ARN génomique.

Toutes ces techniques sont d'exécution délicate avec un risque de faux négatifs mais surtout de faux positifs en raison des contaminations possibles, du fait que les PCR multiplient par un facteur d'un million le nombre de copies d'ADN ou d'ARN contenues dans le prélèvement, ce risque de contamination étant la contrepartie d'une telle sensibilité.

Cela étant, une amélioration considérable de la pratique médicale est intervenue depuis juin 96 avec la mise à disposition de tous les laboratoires de virologie de **trousses de quantification de l'ARN viral plasmatique**, par RT-PCR, ADN branché ou NASBA. Elles permettent de déterminer **la « charge virale »**, c'est-à-dire le nombre de copies d'ARN viral par mL de plasma. **Plus ce nombre est élevé, plus l'infection évolue rapidement** vers le SIDA. Désormais, une détermination de la charge du plasma en ARN viral est proposée en pratique médicale courante de façon sys-

tématique (en France du moins) à raison de 1 à 2 tests par an chez les sujets asymptomatiques non traités et à raison de 2 à 4 tests par an chez les sujets sous traitement antiviral.

4.2.6.4 Indications des examens

En résumé, les indications des examens virologiques de l'HIV sont les suivantes :

1. **Le dépistage de l'infection de l'adulte**. Ce sont **1) deux tests ELISA** pour détection d'anticorps anti- HIV-1 et 2 sur un sérum ; **2) en cas de résultat positif ou douteux, confirmation par Western blot** sur le même sérum ; et **3) vérification du test ELISA positif ou douteux sur un 2e prélèvement de sérum**, que le Western blot soit positif ou négatif, cela pour deux raisons : se mettre à l'abri d'une part d'une erreur d'étiquetage du 1er sérum et d'autre part d'un début d'infection, vu que l'ELISA se positive avant le Western blot. Ce dépistage est systématiquement proposé, gratuitement, aux femmes enceintes (1/3 des femmes séropositives en France ont été dépistées à l'occasion d'une grossesse).
   Le dépistage est insuffisamment pratiqué, même en France !
   L'infection y est décelée une fois sur deux au stade SIDA, ce qui augmente d'un facteur 16 le risque de mort dans les six premiers mois du traitement, par rapport aux résultats, favorables, d'un traitement précoce.
   Tout diagnostic de MST ou tout comportement à risque doit mener à la prescription du dépistage HIV ; et tout diagnostic d'infection par HIV doit mener à la prescription d'un dépistage HBV et HCV, tant sont fréquentes les co-infections HIV+HBV ou HIV+HCV (10 et 20 % des infections HIV, respectivement), auquel il convient maintenant d'ajouter TPHA et VDRL, pour la syphilis.
2. **Les dons du sang**, même démarche, si ce n'est qu'un seul test ELISA est requis (c'est ainsi !). Un dépistage des donneurs à risque est effectué auparavant par un **entretien médical approfondi, aussi important que le test lui-même**. En rapprocher le dépistage chez les personnes donneuses de tissus, de sperme, de lait, d'organe.
3. Un syndrome évocateur de **primo-infection** : ELISA sur 2 sérums, avec recherche d'antigénémie p24 et, de plus en plus, d'ARN viral dans le plasma.
4. Le suivi individuel d'un sujet infecté, sur :
   - la charge plasmatique en ARN viral plasmatique, 1 à 4 fois par an
   - la détermination de **la sensibilité de la souche aux antiviraux avant mise en route et en cas d'échec** du traitement (charge virale restant ou redevenant élevée) :
     — la caractérisation phénotypique par calcul de la concentration inhibitrice 50 % de l'antiviral testé (CI 50 %) n'est pas pratiquée car fastidieuse.
     — c'est donc la caractérisation génotypique par **séquençage** des gènes impliqués (RT et protéase) à la recherche de **mutations de résistance**
5. **Le dépistage de l'infection du nouveau-né** ; l'ELISA pour détection d'anticorps HIV est sans valeur (anticorps HIV maternels transmis) et l'on doit **rechercher le virus** par PCR ADN dans les PBMC ou RT-PCR ARN dans le plasma.
6. Pour **un accident d'exposition à du sang (AES)**, recherche des anticorps HIV par ELISA **de toute urgence chez la personne source** pour décider d'un traitement antirétroviral adapté de la personne accidentée, le plus vite possible.
   (on dit dans les 4 heures, mais dans l'heure, c'est encore mieux, et possible, grâce aux tests rapides sur bandelette

vus plus bas ; d'autre part, si la personne accidentée a tardé à consulter, le traitement dans les 48 à 72 heures, bien que d'efficacité *a priori* limitée, lui sera quand même proposé). On procède à une recherche des anticorps HIV chez la victime aussitôt l'accident et tous les mois pendant 3 mois puis, par principe, à 6 mois (bien qu'à 3 mois on puisse se sentir rassuré).

AES est aussi l'abréviation d'**accident d'exposition sexuelle** (rupture de préservatif, par exemple), où la démarche est analogue.

A noter que pour **le Tiers-Monde**, où un automate ELISA est considéré comme d'entretien trop complexe et trop cher, on utilise pour détecter les anticorps HIV des tests plus simples d'exécution, tels des tests d'agglutination (même principe que le test au latex pour déterminations des anticorps CMV) ou des tests unitaires comme les « savonnettes » ou « bandelette » utilisant l'immunofiltration. On développe aussi les recherches d'anticorps sur salive ou urine pour éviter les prises de sang.

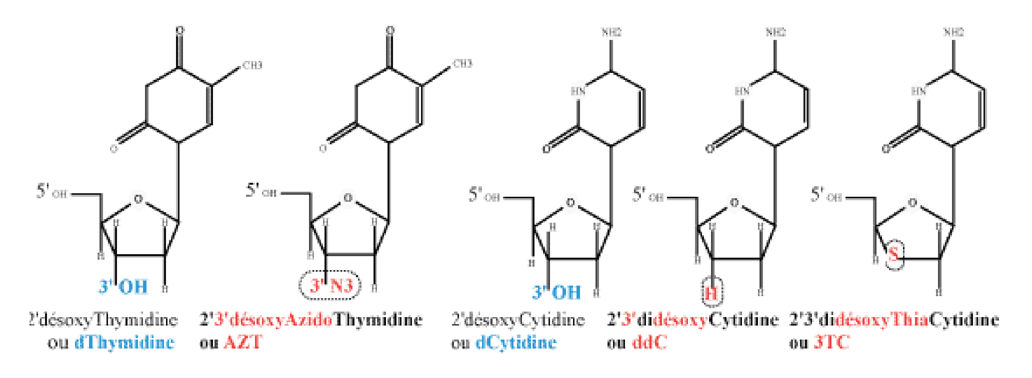
4.2.7 Thérapeutique antivirale

(revoir illustration IV-2 (voir page 117))

Quatre classes de médicaments se répartissent sur les **trois cibles** que sont la RT, la protéase et l'enveloppe : 1) les analogues de nucléosides inhibiteurs de la rétrotranscriptase (INTI ou **NRTI**, pour *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* ou simplement I**N**), **2**) les inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase (INNTI ou NNRTI pour *non nucléoside reverse transcriptase inhibitors* ou **INN**), **3)** les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases, **IP ou PI**, pour *protease inhibitors*) et **4)** les **inhibiteurs d'entrée** (le chewing gum dans la serrure, selon ma collègue Hélène Peigue-Lafeuille, de Clermont Ferrand), de deux sortes : les inhibiteurs de la fusion, ciblés sur la gp41, comme le T-20 ou enfuvirtide (se fixant sur la gp-41, ils en empêchent le repliement), et les « agonistes des corécepteurs », avec notamment ceux agissant au niveau du CCR5 **(revoir illustration IV-2 (voir page 117))**.

1. **Le premier antirétroviral** a été **l'azidothymidine** (AZT).

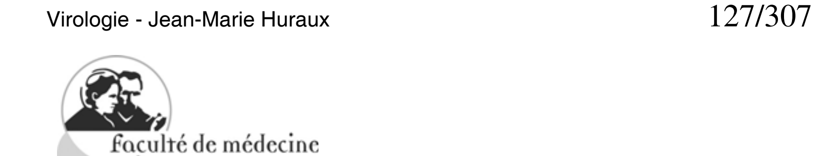
Trois exemples d'analogues de nucléosides antitétroviraux



Dépourvus du 3'OH des nucléosides naturels, ces analogues de nucléosides antirétroviraux sont "manchots"

Cours IV - illustration 5/8

C'est un **2'3' didésoxynucléoside** dont la forme triphosphate (AZT-TP), obtenue *in vivo* par



l'action de kinases cellulaires, interagit avec l'ADN polymérase virale, c'est à dire avec la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (TI ou RT). Il en résulte, ou bien une inhibition de cette enzyme, ou bien une incorporation de l'AZT avec arrêt de chaîne au niveau de l'ADN viral naissant. Cela tient au fait que l'AZT, en tant que didésoxynucléoside, **manque de radical 3'OH** pour accrocher de nouveaux nucléotides. L'AZT est administrée par voie orale à la dose de 600 mg par jour chez l'adulte.

La concentration dans le LCR est la moitié de la concentration plasmatique et des doses de 1200 mg par jour sont nécessaires pour les formes neurologiques du SIDA.

Un succès marquant de l'AZT a été la réduction de deux tiers de la contamination materno-fœtale, cela par un traitement *pre-*, *per-* et *post-partum.*

Des résistances à l'AZT sont sélectionnées. On les définit sur un plan théorique par une augmentation des concentrations inhibitrices 50 % ou 90 %. Elles sont liées à des mutations portant sur la transcriptase inverse elle-même, certaines bien répertoriées telles la mutation au niveau de l'acide aminé 215 (de thréonine en tyrosine). On soupçonne l'apparition de ces **mutations de résistance** sur la remontée de la charge virale en ARN plasmatique ou sur son maintien à un niveau élevé, cela malgré une bonne observation du traitement par le patient. On les objective, en pratique, par le séquençage du gène de la RT.

2. **D'autres 2'3' didésoxynucléosides anti-HIV** sont apparus : la **ddC** pour 2'3' didésoxycytosine, la **ddI** pour 2'3'didésoxyinosine, la **d4T** pour didéhydro désoxythymidine, la **3TC** pour 2'3' didésoxythiacytidine, la **FTC**, voisine de la précédente, et l'**abacavir**.

   Leur **cytotoxicité** est différente : principalement anémie pour l'AZT, neuropathies périphériques pour la ddC et la d4T, pancréatite pour la ddI. Ces **effets secondaires** sont attribués à une inhibition de l'ADN polymérase des mitochondries, inhibition qu'on ne trouve pas avec la 3TC et la FTC qui sont donc particulièrement bien supportées.

   Une fonte de tissu adipeux est observée (**lipoatrophie**) chez un pourcentage élevé de patients, par l'utilisation des nucléosides. D'où la recherche de dérivés moins toxiques pour les mitochondries : c'est le cas d'un analogue de nucléotide appelé **ténofovir.**

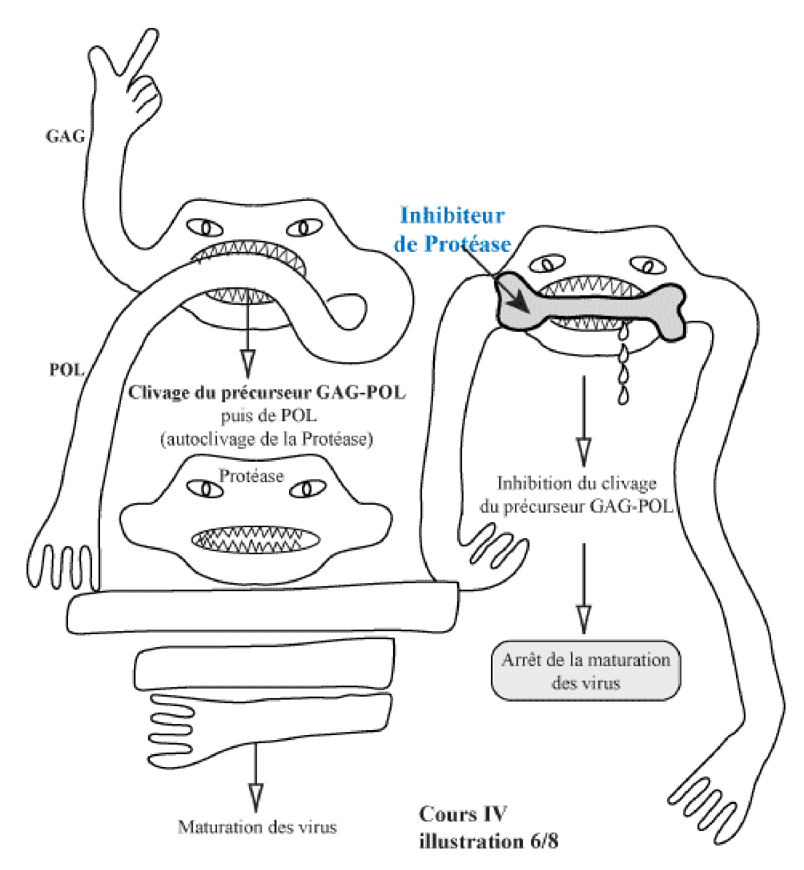
   A noter que certains de ces analogues de nucléoside ou de nucléotide **sont actifs également sur l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B (HBV)**, ce qui est d'un grand intérêt, vu la fréquence des co-infections HIV+HBV : c'est la **cas de la 3TC, de la FTC et du ténofovir.**

3. Sur la rétrotranscriptase peuvent agir aussi des **inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI ou NNRTI** pour *non nucléoside reverse transcriptase inhibitors*). Certains sont des benzodiazépines. Les principaux sont la **Névirapine** et l'**Efavirenz**.

   Ils sont ciblés très précisément sur une petite poche hydrophobe situé au-dessous du site catalytique de la rétrotranscriptase, à la jonction du « pouce et des autres doigts ». Leur inclusion dans cette poche fait perdre à la RT sa mobilité, indispensable à son fonctionnement car la « main » doit alternativement s'ouvrir et se refermer pour admettre les nucléotides et expulser les radicaux pyrophosphates. Ce ciblage très précis les rend actifs à doses nanomolaires (les nucléosides le sont à doses micromolaires), ce qui a malheureusement une contrepartie.

   C'est la sélection rapide de mutants résistants (avec résistance croisée pour toute la classe des NNRTI), pouvant, en cas de monothérapie, apparaître en quelque jours de traitement seulement. Une mutation de résistance suffit pour augmenter considérablement la CI50 et l'on parle donc d'une **barrière génétique basse des INN à la résistance**. Ils doivent donc impérativement être utilisés lors de triples combinaisons.

4. Les **antiprotéases** : une autre famille d'anti-HIV a pour cible la protéase, donc une cible située, non pas au début du cycle virus comme pour les IN ou les INN, mais **en fin du cycle**, tardivement, lors de la **maturation de la particule virale**. Il en résulte la production de particules virales non infectieuses.



Huit antiprotéases sont actuellement disponibles : le **saquinavir**, le **ritonavir**, l'**indinavir**, le **nelfinavir**, l'amprénavir, le lopinavir, l'atazanavir, et le tipranavir.

Ces molécules ont toutes été synthétisées, non par criblage (*screening*), mais par **modelage moléculaire** sur le site actif de la protéase. Ainsi, étroitement adaptées à leur cible, elles agissent elles aussi à doses nanomolaires. Elles ont heureusement un barrière génétique haute à la résistance : celle-ci n'apparaît généralement qu'après accumulation d'un nombre élevé de mutations de résistance. Elles entraînent des **effets secondaires** gênants, notamment digestifs et métaboliques (lipohypertrophie, hyperlipidémie, diabète) et donnent des **interactions** avec nombre de médicaments, positives ou négatives selon les cas. Une interaction positive est apparue intéressante : de faibles doses de ritonavir renforcent (*boost* en anglais) la concentration sanguine (l'aire sous courbe) des autres IP, et leur sont donc quasi systématiquement associées ; on parle d'**IP/r.**

En tout cas, **en association avec les nucléosides**, les IP/r ont donné des **résultats spectaculaires** chez 80 % des sujets avec chute de la charge plasmatique en ARN viral, remontée du taux des lymphocytes T CD4+ de 100/mm^3 ou plus, avec dans certains cas disparition des symptômes de SIDA (retour à la phase asymptomatique).

5. **Le T-20**, utilisable seulement par voie parentérale, est réservé aux personnes infectées par une souche d'HIV-1 multirésistante ; toutefois, son **action inhibitrice au tout début du cycle viral** fait envisager son utilisation en urgence en cas d'accident de contamination (AES)
6. **En développement**, on trouve actuellement
   - des inhibiteurs d'entrée du virus fonctionnant comme « **agonistes des corécepteurs** » : ce sont des substances synthétiques qui miment les chimiokines dont CCR5 et CXCR4

sont les récepteurs, de sortent qu'ils entrent en concurrence avec l'HIV et en barrent l'accès au CCR5 ou au CXCR4.

— des **inhibiteurs d'intégrase.**

7. **Modalités du traitement**

Notion essentielle : quelle que soit sa modalité, ***le traitement antiviral ne fait rien sur le cDNA viral intégré*** dans le génome cellulaire, qui **persiste** tant que vit la cellule. Or les lymphocytes CD4+ à mémoire, qui comme les autres lymphocytes CD4+ se trouvent infectés, ont une durée de vie très longue et offrent un **sanctuaire** au virus. ***Donc l'éradication de l'infection par traitement antiviral est illusoire*** et de fait **il n'a**, comme l'aciclovir sur l'infection par HSV, **qu'une action suspensive : en cas d'arrêt du traitement, la virémie**, qui a pu s'effacer sous traitement, **remonte inévitablement.**

La monothérapie a vécu. Désormais le but du traitement est que la **charge plasmatique** en ARN viral devienne **indétectable ou du moins aussi basse que possible**, cela par une **association** de **trois** antiviraux, pour **éviter l'apparition de résistances**, qui est inévitable en cas de monothérapie. Deux types de trithérapie d'efficacité équivalentes sont préconisées dans le cas général : **2 IN + 1 IP/r** ou **2 IN + 1 INN**. Pour un **traitement de sauvetage en cas d'échec**, il arrive que l'on donne des combinaisons de 4 ou 5 antiviraux,

mais c'est là une décision collégiale, à prendre, comme pour un traitement anticancéreux, par une équipe pluridisciplinaire qui considère les résultats du séquençage de la RT, de la protéase, de la gp41, l'historique des traitements antérieurs, des effets secondaires, le dosage des antiviraux dans le plasma, et les *desiderata* du patient.

Une **difficulté** est de **décider** de la date de **démarrage du traitement** : en raison de son efficacité, en terme de survie et de contrôle des symptômes, mais aussi en raison de son incapacité à éradiquer l'infection, on part pour un traitement qui durera des années (le reste de la vie), avec le risque inhérent d'effets secondaires insupportables, menant inévitablement à l'arrêt de certains médicaments et à l'échec du traitement.

L'indication du traitement, qui doit associer efficacité et tolérance au long cours, repose sur le taux de **lymphocytes T CD4+** en premier lieu (il faut intervenir impérativement **bien avant de descendre au taux fatidique de 200/mm^3**, mais on peut attendre tant qu'on est ≥ 350/mm^3), et en second lieu sur la charge virale (>100 000 copies d'ARN/mL est assurément de mauvais pronostic).

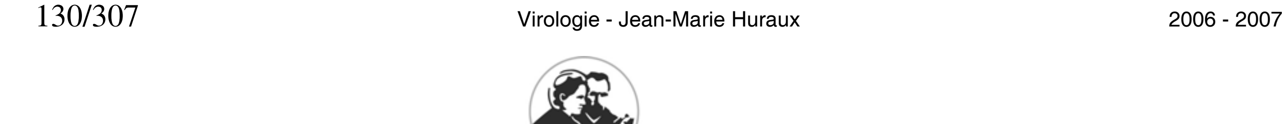
On a comparé l'évolution de l'infection vers le SIDA à un train fou roulant vers le précipice, la distance au précipice étant proportionnelle au taux de lymphocytes CD4+, et la vitesse du train proportionnelle à la charge virale. Ainsi, pour espérer remonter le taux des lymphocytes CD4+, on attend du traitement un freinage de la charge de viral d'1 log après un mois de traitement et l'indétectabilité de cette charge virale au bout de 6 mois.

Dans votre pratique future, vous aurez à vous reporter aux « **Recommandations du groupe d'experts du Ministère chargé de la Santé** », remis à jour tous les ans (comme ce génial polycopié).

Sachez que le traitement est indiqué lorsque l'on assiste au début d'une **primo-infection symptomatique**, ou en cas d'accident sérieux **d'exposition à du sang contaminé.**

Enfin, **chez la femme enceinte et le nouveau-né**, on a amélioré la prévention de la transmission materno-fœtale (TMF) en remplaçant la monothérapie à l'AZT par une trithérapie. Ce **traitement antirétroviral est systématique**, quels que soient taux de lymphocytes CD4+ et charge virale.

Si la femme est déjà sous traitement, celui-ci est poursuivi. Si, comme souvent, la grossesse est l'occasion de découvrir la séropositivité, le traitement est commencé d'emblée si l'état de la mère le nécessite, sinon au 3e trimestre de grossesse. Dans tous les cas, une perfusion i.v. d'AZT est mise en route dès le début du travail, et l'enfant reçoit de l'AZT par voie orale durant 6 semaines.



Ainsi ne naissent en France que 20 enfants infectés (1000 par jour dans le monde). Mais il y a lieu de craindre le risque de **toxicité** médicamenteuse pour l'enfant.
Quant à la césarienne « à froid » (c.a.d. hors indication obstétricale) visant, à éviter la transmission du virus à l'enfant lors des contractions utérines et lors du passage dans la filière génitale, elle ne serait à prendre en considération qu'en cas d'échec du traitement antiviral.
Dans **le Tiers Monde**, on a pu réduire de moitié la TMF par **dose unique de névirapine** à la mère durant le travail et au nouveau-né, ce qui est un **très grand progrès** à peu de frais. **Cependant**, cette façon de faire sélectionne inévitablement des mutants résistant à la névirapine, de sorte que l'on s'efforce de faire bénéficier les pays du Tiers Monde de tri-, sinon de bithérapies. On s'efforce aussi d'éviter l'allaitement au sein, source de TMF post-natale, si toutefois les conditions de vie dans la société considérée permettent un allaitement artificiel sans danger.

4.2.8 Prospective

1. Il serait bienvenu de terminer sur des perspectives optimistes. Les faits qui donnent actuellement **quelques espoirs** sont rares mais - souhaitons le - significatifs de progrès à venir :
   - l'existence de rares patients asymptomatiques à long terme, chez qui l'infection remonte à plus de 10 ans ; de même l'existence de rares sujets échappant à l'infection malgré un comportement sexuel à haut risque (pas de préservatif et partenaires infectés). Dans certains de ces cas, on a pu retrouver une délétion dans le gène codant pour le CCR5.
   - la diminution des 2/3 du risque de transmission materno-fœtale par traitement à l'AZT, rien qu'en monothérapie. De même la diminution de 80 % du risque d'infection après accident d'exposition au sang contaminé par le traitement à l'AZT rien qu'en monothérapie.
   - l'existence d'un modèle animal -le chimpanzé- chez qui l'infection reste asymptomatique.
   - la publication de cas d'enfants infectés à la naissance mais ayant apparemment éradiqué le virus.
   - la perspective d'antiviraux actifs sur de nouvelles cibles : inhibiteurs d'entrée agonistes des corécepteurs et inhibiteurs d'intégrase.
   - la réduction dans notre pays de la prévalence de l'infection chez les usagers de drogues par voie i.v., cela par une moindre pratique du partage des seringues.
2. **Le succès des trithérapies d'âge pose ses propres questions** :
   1. Comment expliquer les **échecs qui concernent 20 % des trithérapies ?** Il s'agit avant tout de **défauts d'observance** (d'où l'importance de la consultation initiale d'explication du traitement et du suivi de son acceptation), puis, **conséquemment**, de la **sélection de souches résistantes** au traitement Désormais, la **détection des mutations de résistance** est entrée dans la pratique des pays riches. Elle repose sur le **séquençage des gènes correspondant aux deux cibles** de la chimiothérapie antirétrovirale actuelle : la transcriptase inverse (en début de cycle) et la protéase (en fin de cycle). On détecte les mutations qui rendent inefficace tel ou tel antiviral, ce qui aide à choisir le meilleur traitement

alternatif possible (cf http://www.hivfrenchresistance.org)

2. Les bons résultats se maintiendront-ils à long terme ?
3. Les patients supporteront-ils longtemps un traitement très astreignant ? Ils souffrent **d'effets secondaires** et ont des difficultés **d'observance** bien compréhensibles.
4. On a donc **renoncé à l'éradication** du virus : dès qu'on arrête le traitement, même après des années de succès (ARN viral plasmatique indétectable) **la virémie réapparaît.**
5. La prolongation de l'espérance de vie des patients oblige à s'intéresser **la co-infection HIV + HCV** (20 % des infections par HIV en moyenne ; 60 à 90 % des usagers de drogues par voie i.v. infectés par HIV), les deux infections s'aggravant mutuellement. D'où **le dépistage HCV systématique chez les sujets HIV positifs** avec éventuellement décision de traiter l'infection à HCV. La co-infection HIV + HBV est également à déceler (10 % des infections par HIV en moyenne) et les **personnes non infectées par HBV sont à vacciner** impérativement contre ce virus. [La syphilis aussi fait partie des MST associées à rechercher systématiquement, par TPHA et VDRL].
6. **Le vaccin n'est pas pour demain**, car on ignore toujours quel mécanisme de défense immunitaire stimuler (sans risque d'immunopathologie), ni comment y parvenir efficacement.
7. *Last but not least*, les succès du traitement ne doivent pas « banaliser » l'infection et démotiver les jeunes vis-à-vis des mesures comportementales de prévention.

3. En effet, le seul traitement reste la prévention, fondée sur **l'éducation sexuelle : fidélité** (réciproque) et recours aux **préservatifs**, l'un n'excluant pas l'autre, bien au contraire, et cela concernant hétérosexuels et homosexuels. C'est l'*ABC approach* pour **A**bstinence-**B**e faithful-**C**ondom use, le C contrariant, comme prévisible, les fondamentalistes de toute obédience. Importance aussi de la lutte contre la toxicomanie et **contre le partage de seringue.**
4. **La situation dans le Tiers Monde** qui regroupe 95 % des 40 millions de sujets actuellement infectés (avec prédominance féminine) est très grave, du fait du dénuement de certains pays (ni antiviraux, ni même tests de dépistage).

Quelques priorités sanitaires, leur perception - décevante parfois - par le public, nos médias, nos décideurs

Pr Jean-Marie Huraux, cours en DCEM-1, CHU Pitié-Salpêtrière, Février 2001

— **Nouveaux-nés** infectés par le **HIV** : **15** cas actuellement attendus par **an** en **France**, résultat remarquable, dû à une **prise en charge exemplaire**, tant sociale que médicale. Par ailleurs **1000** cas par **jour** dans le **Tiers Monde**, mais est-ce que cela constitue une priorité qui puisse nous concerner ?

— Risque théorique actuel d'infection par **HIV** après **transfusion** en France[a] : un cas pour 1.700.000 → **moins de 2 cas attendus par an**, grâce à la mise en place, suite au scandale du sang contaminé, de la détection des **anticorps** HIV et d'un véritable **entretien médical** avec don → contre l'avis des experts, décision ministérielle d'y ajouter le dépistage génomique, dépense supplémentaire de 200.000.000 F par an. Quête sans trêve du risque nul, par et pour nos décideurs. **Aucun dépistage HIV** des dons du sang dans **certaines régions démunies d'Afrique**, mais sommes-nous concernés ?

— **Nouveau variant de m. de Creutzfeldt-Jakob : 9 cas** français à ce jour. Pic ou début d'une importante épidémie ? **Vraie question** : on ne sait pas.

— **Tabagisme 60.000 morts** en France (augmentation prévue pour les femmes). Doit-on condamner la vente des cigarettes aux classes laborieuses, ses sympathiques commerces de proximité, ses utiles retombées fiscales ?

— **Alcoolisme chronique 25.000 morts** par an. N'accusons pas l'abus de nos merveilleux crus, "l'esprit bière" et l'immense talent de nos publicistes.

— **Suicides** réussis recensés : **12.000** par an en France. A ce jour, le malaise des personnes dépressives, des enfants abusés, inaptes au lobbying, n'a été à l'origine d'aucun barrage routier.

— **8.000 personnes tuées** par an en 2001 sur les **routes de France** - ne comptons pas les handicapés à vie - **3.000 en Grande-Bretagne**. Certains critiquent sans retenue un prétendu lobby national de l'automobile, notre sens inné de la conduite sportive, notre admirable mépris pour la maréchaussée et les faibles d'esprit respectueux du code de la route, the **French panache**. En 1999, dans un élan de compassion pour les personnes blessées par ce cruel matraquage, 97 députés, dont un professeur en santé publique ex-ministre de la santé, demandent, par saisine, d'abolir le projet de délit de grande vitesse.

— Remue-ménage au Château : **pas de risque démontré de sclérose en plaque par vaccination anti-hépatite B** mais **1000 morts** par **hépatite B** par an en France et **1.700.000** dans le monde → Application du **principe de précaution** : r**évision de nos modalités de vaccination**. → Dans le Tiers Monde, nos ex-colonisés, candides, s'interrogent, et désormais renâclent à la campagne mondiale d'éradication du virus lancée par l'OMS.

Cours IV
Illustration 7/8

« *Ce monde est-il sérieux* ? » *La corrida, Francis Cabrel*

a. Le risque résiduel d'infection après transfusion sanguine a été estimé en 2003-2005 à 1 pour 1,7 millions de dons pour l'HBV, 1 pour 2,6 millions de dons pour l'HIV, 1 pour 6,5 millions de dons pour l'HCV.

L'infection ne fait que s'étendre en Afrique (**prévalence dépassant 30 % dans certains pays**) en Asie, en Amérique du Sud, en Europe de l'Est.
Toutefois, une politique de prévention de l'infection fondée sur **l'éducation en général dont l'éducation sexuelle**, a donné des résultats encourageants en Ouganda et en Thaïlande, ainsi qu'au Sénégal. On ne dénoncera pas assez l'enseignement officiel de certaines religions ou sectes, dont **l'opposition irrationnelle à l'usage du préservatif est partout un très grave**

obstacle à la prévention du SIDA. Croire qu'on puisse la faire reposer sur la seule incitation à l'abstinence ou à la fidélité (A ou B sans C) est de « l'angélisme », association inconsciente de stupidité et de méchanceté.
Autre difficulté, propre au Tiers Monde : l'allaitement au sein est facteur de transmission mère enfant post-natale de l'HIV, mais son remplacement par un allaitement artificiel, si celui-ci est mal conduit, est cause de morts par dénutrition ou infections d'origine hydrique. La misère s'auto-entretient.

4.2.9 Points importants

L'organisation du génome et de la particule virale, avec les structures intervenant dans les tests diagnostiques.
Le cycle de multiplication du virus, avec l'archivage du génome, et les diverses cibles de la chimiothérapie antivirale.
Le caractère volage et incorrigiblement infidèle de la transcriptase inverse.
La variabilité génétique et antigénique de l'HIV et ses conséquences sur le traitement.
Les cellules et organes-cibles de l'infection et l'évolution de la primo-infection au SIDA.
La stratégie du diagnostic dans notre pays.
Les principes et suivi du traitement.
Les modes de contamination et la prévention.
Les signes cliniques de la primo-infection.
La conduite à tenir devant un accident d'exposition au sang (voir les TP). Cela concerne HIV, HBV et HCV).
Pour comparaison entre HIV, HBV, HCV, voir illustration IV-8



	VIH / HIV	VHB / HBV	VHC / HCV
Génome viral	RNA	DNA	RNA
Enveloppe	Souple, gp120 gp40	Compacte, Ag HBs	souple glycoprotéines E_1 et E_2
Degré de stabilité du virus	fragile	résistant	fragile
Enzyme(s) de réplication	DNA polymérase RNA-dépendante =Transcriptase inverse RT Intégrase	DNA polymérase DNA-dépendante + fonction RT	RNA polymérase RNA-dépendante
Intégration du génome viral dans le génome cellulaire	oui, constante	possible	non
Intervention d'une protéase virale	oui	non	oui
Variabilité génétique	+++ (quasi-espèce)	+ (mutants pré-core)	+++ (quasi-espèce)
Cellules cibles	cellule dendritiques macrophages lymphocytes T CD4+	hépatocytes (principalement)	hépatocytes lymphocytes B
Contamination	sang, sexe, seringue et TMF	sang, sexe, seringue et TMF	Sang, seringue et causes indéterminées (parfois iatrogéniques)
Transmission sous le toit	non	oui	non
Risque de transmission par AES si patient source infecté	0,3%	30% (victime non vaccinée)	3%
Evolution spontanée sans traitement	Syndrome de primo-infection dans 1 cas/2 Phase asymptomatique SIDA et mort 100%	Hépatite aigue avec risque d'hépatite fulminante Guérison (9 adultes/10, mais seul 1 nouveau-né/10), sinon infection chronique, avec risque de cirrhose et cancer du foie	Infection chronique 70 à 80 cas/100, avec risque de cirrhose et cancer du foie
Antiviraux actuellement disponibles **et résultat espéré sur l'infection**	Inhibiteurs de la RT, de la protéase, de la fusion Stabilisation sans éradication (le cDNA reste intégré à vie)	Interféron, inhibiteurs de la RT Guérison mais sans éradication totale/définitive (le cccDNA persiste)	Interféron + ribavirine Guérison
Prévention par vaccin	non	**oui** +++ : campagne d'éradication de l'OMS par un vaccin efficace et sans danger (en dépit de "la rumeur")	non

Cours IV – illustration 8/8


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 5

Rétrovirus humains - 2ème partie (HTLV) et virus des hépatites - 1ère partie (hépatite A - VHA ou HAV, hépatite B - VHB ou HBV)

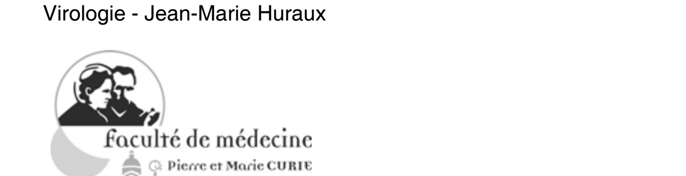
5.1 Rétrovirus humains - 2ème partie : HTLV

Découvert simultanément par l'équipe de R. GALLO et celle d'Y. HINUMA, **l'HTLV-1** est un **rétrovirus oncogène humain**. Il tire son nom de son **tropisme pour les lymphocytes T** et de son implication **dans deux processus malins : certaines leucémies lymphoïdes T de l'adulte et certains lymphomes à cellules T**. Il s'agit dans les deux cas de lymphocytes T matures. Il est également responsable de la **paraparésie spastique tropicale** qui a des similarités cliniques avec la sclérose en plaques.
Ces manifestations graves sont une **complication non inéluctable** de l'infection à HTLV-1 (1 à 5 % des cas seulement sur les 20 millions de sujets infectés par HTLV-1 dans le monde). Celle-ci sévit de façon endémique en **Afrique** intertropicale. Du fait du commerce maritime et de l'esclavage, elle s'est établie également dans le bassin des **Caraïbes** comme dans les provinces méridionales du **Japon**. Sa prévalence dans la Caraïbe est de 2 % (de l'ordre de 0,05 % en métropole).
Il s'agit ici de l'**HTLV type 1. Le type 2** est beaucoup plus restreint et concerne surtout les usagers de drogue partageant leur seringue ; son pouvoir pathogène chez l'homme n'est pas établi.
Inoculé à des PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) de donneurs sains, l'HTLV-1 n'entraîne, au contraire de l'HIV, aucun ECP. En de telles cultures *in vitro*, l'HTLV-1 donne **une prolifération des lymphocytes T CD4+** qui intègrent l'ADN proviral et produisent des antigènes viraux. L'HTLV-1, bien que doué de pouvoir oncogène, **ne porte aucun oncogène** ; le mécanisme des



leucémies et lymphomes fait intervenir la protéine virale TAX, transactivateur équivalent de la protéine TAT de l'HIV. On admet que la protéine TAX stimule la production d'interleukine 2 ainsi que l'expression sur les lymphocytes T CD4+ du récepteur à l'IL2. Cette **stimulation autocrine des lymphocytes T CD4+** aboutit, dans une minorité de cas seulement, à l'apparition du clone malin responsable de la leucémie ou du lymphome T. L'HTLV-1 est un **mitogène T** cause de lymphomes T, de même que l'EBV est un mitogène B cause de lymphomes B.
Bien que la RT de l'HTLV-1 soit par nature aussi « infidèle » que la RT du HIV-1, la variabilité de l'HTLV-1 est très réduite (1 à 4 % de différence entre les souches d'HTLV-1 au niveau des nucléotides contre 30 % pour les souches d'HIV-1). C'est dû au fait que la **transmission de l'HTLV-1** et son maintien dans la population se fait essentiellement par les cellules ayant intégré le cDNA, **par mitose**, et non par les particules virales extracellulaires.
Dans les conditions naturelles, l'HTLV-1 connaît, comme l'HIV, une transmission **materno-fœtale et par l'allaitement**, ainsi qu'une transmission par les rapports **sexuels**, par **transfusion sanguine et par partage de seringues (« les 3 S »)**. La transmission par le lait semble le **principal vecteur**. Une réduction de la prévalence est donc possible.
Le diagnostic de l'infection à HTLV-1 ou -2 comporte différentes mesures : le criblage par ***ELISA*** est devenu systématique chez les candidats au don du sang, de sperme ou d'organe.
Il est nécessaire de confirmer tout ELISA positif par un **Western blot**.
On s'efforce de faire la différence entre 1 et 2. Les critères de positivité du Western blot sont la présence à la fois d'anticorps dirigés vers l'enveloppe (antigp 62/68 ou gp 46 ou gp21 pour respectivement le précurseur, la glycoprotéine de surface et la glycoprotéine transmembranaire) et d'anticorps dirigés vers les structures internes (anti p24 ou p19, pour respectivement le core et la matrice.
La lecture du Western blot HTLV n'est pas toujours évidente de sorte que l'on peut être amené à pratiquer une **PCR.**
L'isolement du virus est **fastidieux** et aléatoire, donc peu pratiqué.
Une coculture de PBMC du patient et de PBMC de donneur sain, stimulés par la PHA est maintenue 8 semaines. On y recherche à partir de la 4e semaine, la présence de transcriptase inverse dans le surnageant ou bien une fluorescence spécifique à l'aide d'un anticorps monoclonal ou la transformation des PBMC qui se mettent alors à proliférer.
Les difficultés du diagnostic sérologique comme de l'isolement viral renforce **l'intérêt pour la PCR**. Il existe des amorces spécifiques du type 1 et d'autres du type 2. La PCR se pratique sur les PBMC du patient dès leur prélèvement mais aussi après coculture avec PBMC des donneurs sains.
Points importants :

- l'HTLV-1 est un rétrovirus oncogène et neuropathogène
- cela chez quelques % seulement des personnes infectées
- il a une répartition géographique particulière
- c'est un mitogène T
- sa transmission se fait de cellule à cellule
- par les « 3 S » et surtout le lait



5.2 Les « virus des hépatites »

Bien que des virus comme l'EBV, le CMV ou le virus de la fièvre jaune puissent donner d'authentiques hépatites, on réserve le nom générique de virus des hépatites aux virus des hépatites A, B, C, D, E.
Ces derniers ont en commun, outre leur hépatotropisme, des difficultés, voire une impossibilité d'isolement en culture, ce qui explique l'apport déterminant de la virologie moléculaire dans leur étude.
Une particularité remarquable des **virus B, C et D** est leur aptitude à donner une **hépatite chronique**, grevée des complications à long terme que sont la cirrhose et le cancer primitif du foie, alors que les hépatites **A et E** se limitent à une **hépatite aiguë.**
Les virus des hépatites exposent à un risque d'**infection nosocomiale**.
On dispose de **deux vaccins**, efficaces et bien tolérés : le vaccin contre l'**hépatite B** et le vaccin contre l'**hépatite A** (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).

5.3 Caractères généraux des hépatites virales aiguës

Dans les formes à expression clinique, l'atteinte hépatique se traduit par l'installation d'une anorexie importante avec asthénie. La décoloration des selles et la couleur foncée des urines témoignent de ce que l'ictère qui suit est en partie par obstruction. La fièvre est surtout le fait de l'hépatite A. Le signe biologique essentiel est l'augmentation des transaminases ALAT dans le sérum, témoin de la cytolyse hépatique.
Histologiquement, 3 éléments sont présents : une nécrose cellulaire, à prédominance centrolobulaire, une réaction inflammatoire qui mobilise surtout des cellules mononucléées et prédomine dans les espaces portes, une régénération des cellules hépatiques. Le diagnostic différentiel est la mononucléose infectieuse, les hépatites médicamenteuses ou toxiques, et en pays tropical la fièvre jaune.

5.4 Le virus de l'hépatite A (VHA ou HAV)

Hépatite A Paramètres biologiques sériques
Incubation
Hépatite aiguë
Guérison
Pas de passage à la chronicité
Ag dans le foie
Symptômes
Transaminases
Ictère
IgM antiHAV
Virus dans les selles
IgG anti HAV
Virus dans le sang
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Semaines
Contamination

Hépatite B aiguë résolutive
Incubation 2 semaines à 6 mois
"Guérison"*
Symptômes 2 semaines à 3mois
IgG anti-HBc
Ag HBs
IgM anti-HBc
Ac anti-HBs
Ag HBe
ALAT
Ac anti-HBe
ADN-HBV sérique
(*mais persistence de cccDNA dans l'hépatocyte)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Mois
10 20
Années
Contamination

Infection chronique par HBV
Ag HBs
IgG anti-HBc
IgG anti-HBc
IgM anti-HBc
Ag HBs
Ag HBe
Ac anti-HBs ~ absents
ALAT
Ag HBe
Ac anti-HBe
IgM anti-HBc
ADN-HBV
1 2 3 4 Mois 5 6 7
10 Années 20
Contamination
Cours V - illustration 1/4

Classé pour un temps parmi les entérovirus, c'est un virus nu à ARN. **Comme pour les entérovirus** ou les salmonelles, la transmission, inter-humaine, est essentiellement fécale-orale, avec un **large réservoir de virus dans le Tiers Monde**. Un risque particulier est lié à la consommation de coquillages et de crudités souillées. Comme pour les poliovirus, **l'expression clinique est d'autant plus marquée que l'âge est plus avancé.**

Ainsi la circulation de l'HAV, intense dans les pays chauds et pauvres, y passe souvent inaperçue

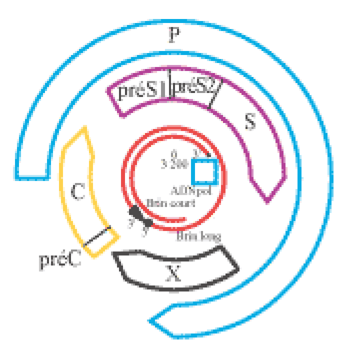
car les enfants sont infectés tôt à un âge où l'expression clinique de la maladie est restreinte. **Les visiteurs venus de pays riches**, exempts d'anticorps, y risquent **une infection cliniquement manifeste** avec hépatite. La circulation des poliovirus dans les mêmes pays pose un problème analogue. La contagiosité de l'infection à HAV va environ de deux semaines avant à une semaine après l'apparition de l'ictère, (voire plus longtemps).
Le virus a été détecté pour la première fois dans les selles par une technique d'immuno-électromicroscopie. Cela a consisté à traiter en phase aiguë un extrait de selles avec un sérum de convalescent d'hépatite A. Les anticorps spécifiques anti-HAV rassemblent les particules virales en agglomérats plus faciles à voir en microscopie électronique que des particules dispersées.
En fait en pratique médicale courante, **le diagnostic d'hépatite A repose sur la détection dans le sérum d'anticorps spécifiques de classe IgM par technique ELISA**. La recherche d'une séroconversion en IgG anti-HAV n'est pas faite car, avec une incubation de durée moyenne de 3 à 5 semaines, le patient est vu après la séroconversion. [Ainsi, chez un individu sans signe d'hépatite, la présence d'IgG anti-HAV signe soit un contact antérieur avec le virus soit une vaccination ; cette immunité confère une protection contre l'infection.]
L'évolution de l'hépatite A est favorable car le **risque d'hépatite aiguë fulminante est faible** et **l'infection chronique inexistante**. Cependant la **sévérité** de l'infection **augmente avec l'âge** : on a avancé un risque d'hépatite fulminante de 1 % si l'infection survient après 40 ans.
Le **vaccin inactivé (« tué »)** est recommandé aux **voyageurs**, aux adultes non immunisés et **enfants au-dessus de 1 an** voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers (personnes atteintes de maladie chronique du foie, qui peut se décompenser par survenue d'une hépatite A). Ce vaccin, administré en 2 injections (0-M6 ou 12), est efficace et bien toléré.
L'immunisation passive par gammaglobulines ordinaires était recommandée avant que n'apparaisse le vaccin. Avec l'élévation du niveau de vie dans nos régions, la séroprévalence des anticorps anti-VHA diminue (d'où l'intérêt de se vacciner) et les donneurs de sang fournissent des préparations de gammaglobulines de moins en moins riches en anticorps anti-HAV. Il n'existe pas de traitement de l'hépatite aiguë autre que symptomatique.

5.5 Le virus de l'hépatite B (VHB ou HBV)

Revoir illustration IV-8 (voir page 134)
Il est très différent du virus de l'hépatite A, tant pour sa structure que par son pouvoir pathogène. Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'hépatite chronique active, de cirrhose et de cancer primitif du foie.

5.5.1 Structure du virus

GENOME DE L'HBV : DNA



Avec 4 gènes seulement, qui se chevauchent, l'HBV est un virus tuant 1 700 000 personnes par an, cancérigène, éradicable par un vaccin efficace et sans danger.

Cours V - illustration 2A/4

Il est classé parmi les ***Hepadnaviridae*** en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome.

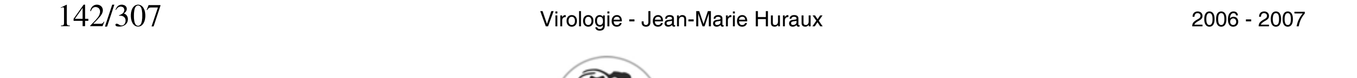
Celui-ci est **un ADN circulaire, bicaténaire sur environ 3/4 de sa circonférence**, de petite taille (1,6 millions de Dalton = 3200 paires de base = le plus petit génome viral humain à ADN), **associé à une ADN polymérase** ADN-dépendante. La **capside ou core** qui contient le génome est faite **d'antigène HBc** (c pour capside) ; elle a 27 nm de diamètre, elle est entourée d'une **enveloppe non membranaire** formée de lipides cellulaires et de protéine virale appelée **antigène HBs** (s pour surface). En cas d'infection les synthèses virales produisent un **excès d'antigènes HBs** qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22 nm de diamètre et dépourvus de génome viral. L'antigène HBc, associé à la capside, ne passe pas tel quel dans le sérum mais s'y trouve excrété sous une forme tronquée qui est l'antigène HBe.

Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelé **particule de Dane**, de 42 nm de diamètre, où la nucléocapside est entourée d'antigène HBs. Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux **sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès** (10^8 versus 10^{13} particules/ml de sérum). N'ayant pas d'enveloppe membranaire au sens d'un péplos, **le virus est résistant** (il résiste à l'éther, à une température de 56° C, pendant 30 minutes). **On ne sait pas cultiver l'HBV** mais on a réussi à transformer des cellules et/ou à obtenir une forme d'infection productive après transfeation par le génome complet du virus.

Pour pallier la **petitesse du génome**, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants. Ce sont le **gène S pour l'antigène HBs** (subdivisé en préS1 préS2 et S), le gène **C pour l'antigène HBc** (subdivisé en préC et C) et pour **l'antigène HBe**, le **gène P pour l'ADN polymérase** virale et le **gène X pour une protéine transactivatrice**. Donc 4 gènes au total.

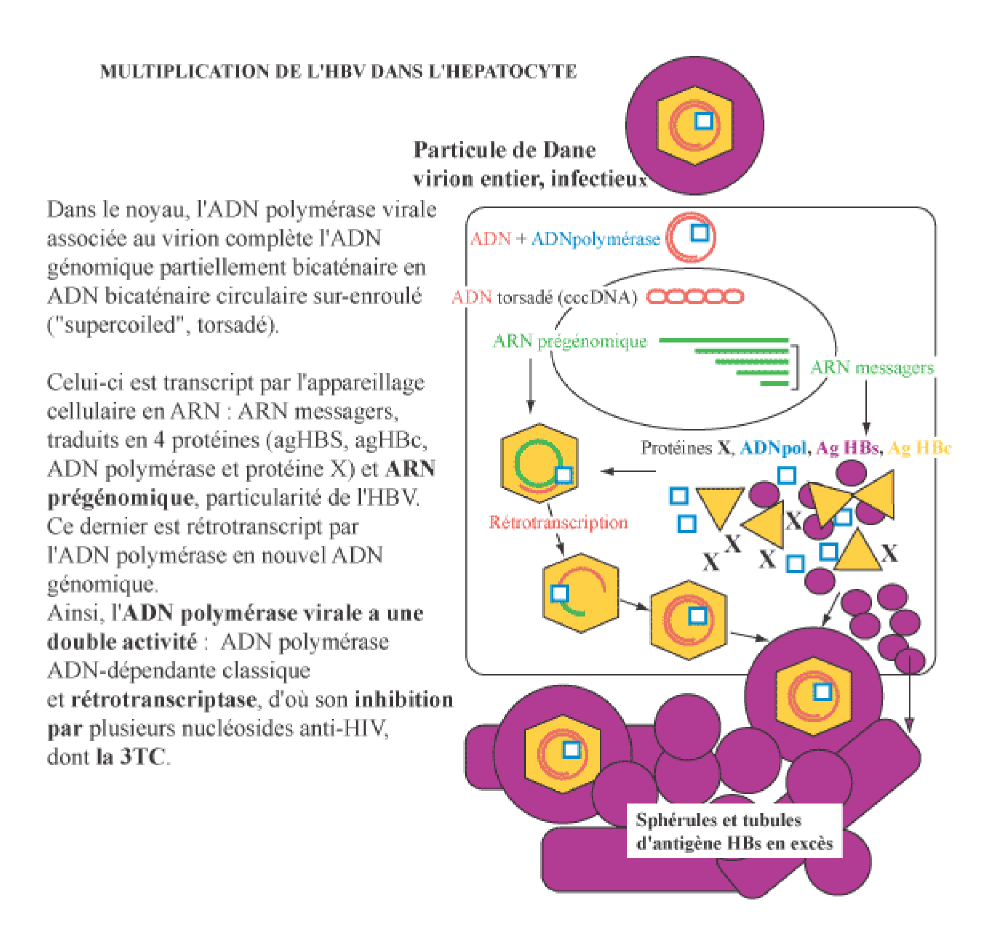
L'antigène HBs comporte un déterminant constamment présent, a, auquel s'ajoutent des déterminants spécifiques de sous-types diversement associés : adw, adr, ayw et ayr pour les plus fréquents.

L'antigène HBs est le principal marqueur sérique d'infection. Il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes. L'antigène HBc associé à la capside ou core, présent dans le noyau, n'apparaît pas



libre dans le sérum malgré sa présence dans les particules de Dane. **C'est l'antigène HBe**, le produit de sécrétion, tronqué, de l'antigène HBc qui apparaît dans le sérum, **sa présence dans le sérum témoignant d'une infection active.**

5.5.2 Multiplication



Cours V - illustration 2B/4

On a avancé que l'attachement du virus sur la cellule-cible (les hépatocytes) se faisait par interaction entre l'antigène préS1 côté virus et par l'albumine humaine polymérisée côté hépatocyte. La nature du récepteur de l'HBV n'est toutefois pas encore définie.
Dans le noyau de l'hépatocyte, l'ADN viral se circularise sous tension (cccDNA pour covalently closed circular DNA). Ce **cccDNA** (qui a quelque analogie avec un minichromosome) persiste même au-delà de la guérison.
La réplication du virus passe par un **ARN prégénomique** encapsidé qui est ensuite transcrit en ADN génomique par l'ADN polymérase virale, douée ainsi d'une **activité transcriptase inverse**. On en rapproche la sensibilité de l'infection au traitement par la 3TC qui a d'abord été connue pour son activité anti-HIV.
Le principal site de multiplication de l'HBV est constitué par le foie et ses **hépatocytes**. Il est possible que les lymphocytes constituent un réservoir accessoire extrahépatique expliquant la recolonisation par l'HBV du foie greffé pour hépatite fulminante (constante en l'absence de traitement



antiviral post-greffe). L'HBV n'est pas un virus cytopathique et sa multiplication au sein des hépatocytes ne provoque généralement pas de cytolyse. C'est la réponse immune de l'hôte, en particulier l'immunité à médiation cellulaire, dirigée contre les protéines virales exprimées à la surface des hépatocytes qui est responsable de la cytolyse. Schématiquement, une réponse immune adaptée mènera à la guérison, une réponse trop intense se traduira par une hépatite sévère voire fulminante alors qu'une réponse de faible intensité conduira au portage chronique.

5.5.3 La transmission de l'HBV

1. ***Le principal vecteur du virus est le sang*** d'où ce qu'on appelle une contamination parentérale, c'est-à-dire par **transfusion** de sang, par injection ou **piqûre accidentelle** avec du matériel mal stérilisé. L'HBV est très répandu chez **les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues,** contamination également par **acupuncture, rasage, tatouage**. Les **soins dentaires** sont source de contamination dans le sens dentiste → patient ou patient → dentiste. **Avec ce virus résistant et à titre élevé dans le sang, une effraction cutanée ou muqueuse même minime** peut être à l'origine d'une contamination s'il y a mise en contact de cette plaie minime avec du sang contenant le virus. Une piqûre d'un personnel avec une aiguille ayant servi pour un malade infecté expose à un risque d'infection du personnel non vacciné d'environ 30 % (c'est un risque de 3 % pour le virus de l'hépatite C et de 0,3 % pour l'HIV).
   Le virus HB se transmet par **voie buccale** par exemple dans les laboratoires où l'on a longtemps aspiré à la pipette les échantillons de sang ou de sérum dont certains, on le sait, sont contaminants.
2. D'autre part le virus est présent en petite quantité dans **toute sorte de liquides biologiques** : salive, urines, selles, sécrétions génitales. Donc les **rapports sexuels** mais aussi **la simple cohabitation** avec des personnes infectées, des porteurs chroniques, sont sources de contamination. L'infection à HBV fait partie des MST (favorisée par les rapports sexuels précoces et à nombreux partenaires) mais elle est aussi **transmise « sous le toit »** contrairement à l'HIV.
   De fait, c'est **dans les régions pauvres d'Asie et d'Afrique ou d'Asie** où l'on ignore les transfusions et les injections médicamenteuses que s'observent **les taux les plus élevés de portage chronique : jusqu'à 20 % de la population** a du virus HB dans le sang. La transmission se fait ici, pour l'essentiel, à la naissance.
3. **La transmission mère-enfant est très importante** par sa fréquence et sa gravité à long terme. Les **femmes enceintes porteuses chroniques**, même asymptomatiques, de l'antigène HBs (porteuses « inactives ») peuvent **transmettre le virus à leur enfant**. La fréquence de cette transmission est moindre dans les pays occidentaux qu'en Extrême Orient. Elle est accrue par la présence de l'antigène HBe dans le sérum (risque de **90 % en cas d'HBe+ et 5 à 20 % en cas d'HBe-)**. La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50 % des cas d'hépatite B aiguë maternelle durant le troisième trimestre de la grossesse. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais **pernatale** (à J0) et **postnatale → efficacité de la sérovaccination du nouveau-né**, à condition d'être commencée dans les **12 premières heures de vie.**
   La majorité des enfants infectés sont anictériques, sans signes d'hépatite aiguë et l'hépatite B fulminante y est exceptionnelle. Cependant, ils **restent porteurs chroniques, ce qui est très**



grave à terme, puisqu'ils auront toute la vie pour faire les complications tardives redoutables que sont l'hépatite chronique active, la cirrhose et le cancer primitif du foie : pour un nouveau-né infecté ce risque de complications tardives redoutables est de 40 % après 30 ou 40 ans de vie.

C'est par cette transmission mère-enfant qu'on a l'endémie de portage chronique propre au Tiers-Monde, soit **350 millions de porteurs chroniques.**

Il faut bien retenir que le sang est le vecteur principal mais non exclusif de l'HBV et qu'il existe **des professions à risque : le personnel de laboratoire et le personnel soignant**, les services les plus dangereux étant de loin les centres d'hémodialyse chronique et les laboratoires qui leur sont attachés.

Jusqu'à la vaccination il y avait dans les centres d'hémodialyse une situation endémique, avec de nombreux patients porteurs chroniques ; le personnel soignant y était exposé à un risque d'hépatite B de 10 à 20 fois supérieur à celui encouru par le personnel soignant dans son ensemble.

Dentiste est également une profession exposée, mais le risque concerne aussi les **patients de dentistes infectés** par le VHB.

Cette situation s'est transformée depuis la vaccination systématique des sujets exposés ou entrant dans une profession exposée. Il importe en effet de **vacciner, avant exposition** au risque, tous les **étudiants** futurs médecins, dentistes, infirmiers, sages-femmes, et techniciens d'analyses biologiques médicales.

Les dernières données indiquent qu'**en Métropole la transmission sexuelle est devenue la première cause** d'infection par HBV, depuis qu'on dépiste systématiquement l'ag HBs chez les femmes enceintes et que la plupart des usagers de drogue ne partagent plus leurs seringues.

5.5.4 Histoire naturelle de l'infection et évolution des antigènes, des anticorps et de l'ADN viral dans le sérum

Hépatite A Paramètres biologiques sériques

Incubation
Hépatite aiguë
Guérison
Pas de passage à la chronicité
Ag dans le foie
Symptômes
Transaminases
Ictère
IgM antiHAV
Virus dans les selles
IgG anti HAV
Virus dans le sang
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Semaines
Contamination

Hépatite B aiguë résolutive

Incubation 2 semaines à 6 mois
"Guérison"*
Symptômes 2 semaines à 3mois
IgG anti-HBc
Ag HBs
IgM anti-HBc
Ac anti-HBs
Ag HBe
ALAT
Ac anti-HBe
ADN-HBV sérique
(*mais persistence de cccDNA dans l'hépatocyte)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 20
Contamination
Mois
Années

Infection chronique par HBV

Ag HBs
IgG anti-HBc
IgG anti-HBc
IgM anti-HBc
Ag HBs
Ac anti-HBs ~ absents
Ag HBe
ALAT
Ac anti-HBe
Ag HBe
IgM anti-HBc
ADN-HBV
1 2 3 4 Mois 5 6 7
10 Années 20
Contamination
Cours V - illustration 1/4





Marqueurs HBV

	Ag HBs	Ac HBs	Ag HBe	Ac HBe	Ac HBc	ADN
Hépatite aiguë	+	-	+	-	IgM	+
Hépatite guérie	-	+/-	-	+/-	+	-
Infection chronique						
- hépatite chronique	+	-	+	-	+	+
- porteur "inactif"	+	-	+	-	+	-
- séroconversion "e"	+	-	-	+	+	-
- mutant pré-C	+	-	-	+	+	+
Réactivation	+	-	+	-	(IgM)	+

Cours V - illustration 3/4

1. Alors que l'incubation est en moyenne de 3 mois (2 semaines à 6 mois), l**'antigène HBs** apparaît dans le sang un mois en moyenne après le contage, donc **avant l'augmentation des transaminases ALAT et l'ictère**. Il persiste environ deux mois et c'est au cours de la convalescence qu'il **disparaît dans les formes habituelles qui guérissent (9 formes ictériques sur 10)**, mais il **persiste chez les porteurs chroniques (1 forme ictérique sur 10). On définit le portage chronique par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois.**
2. L'antigène HBc est masqué par l'antigène HBs et n'est pas détecté par les tests usuels.
3. **Les anticorps** apparaissent **après les antigènes.**
   Ce sont d'abord les anti-HBc. **Les IgM HBc, fugaces, signent l'infection aiguë**, tandis que **les IgG HBc sont très durables,** probablement toute la vie.
   Les anti-HBs apparaissent les derniers, durant la convalescence, mais ils persistent des années voire toute la vie. **C'est un signe de guérison**. Ce sont des **anticorps neutralisants**. **Ils manquent chez les porteurs chroniques**. Entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps HBs il peut y avoir **une fenêtre** où le diagnostic d'infection récente ne peut être porté que sur la présence des anticorps IgM anti-HBc ou de l'ADN viral sérique.
4. **Quant à l'antigène HBe,** il a une signification pronostique. Il apparaît en phase aiguë. **Sa disparition est de bon pronostic, comme l'apparition des anticorps correspondants**. Ainsi chez les porteurs chroniques, ceux qui ont l'anticorps HBe sont moins contagieux. Le système e/anti-e est donc un indicateur d'évolutivité et d'infectiosité. Il en va de même de l'ADN sérique de l'HBV.

5. Evolution et pronostic

Hépatite A Paramètres biologiques sériques

Incubation
Hépatite aiguë
Guérison
Pas de passage à la chronicité
Ag dans le foie
Symptômes
Transaminases
Ictère
IgM antiHAV
Virus dans les selles
IgG anti HAV
Virus dans le sang
Contamination
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Semaines

Hépatite B aiguë résolutive

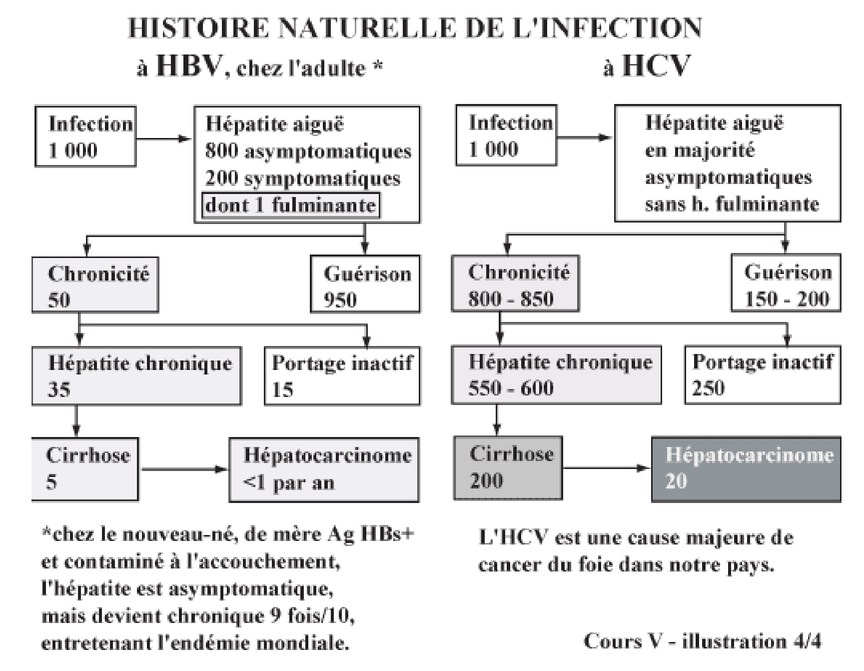
Incubation 2 semaines à 6 mois
"Guérison"*
Symptômes 2 semaines à 3mois
Ag HBs
IgG anti-HBc
IgM anti-HBc
Ac anti-HBs
Ag HBe
ALAT
Ac anti-HBe
ADN-HBV sérique
(*mais persistence de cccDNA dans l'hépatocyte)
Contamination
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Mois
10 20
Années

Infection chronique par HBV

Ag HBs
IgG anti-HBc
IgG anti-HBc
IgM anti-HBc
Ag HBs
Ac anti-HBs ~ absents
Ag HBe
ALAT
Ac anti-HBe
Ag HBe
IgM anti-HBc
ADN-HBV
Contamination
1 2 3 4 Mois 5 6 7
10 Années 20
Cours V - illustration 1/4

* Une hépatite B « guérie » est, du fait de la persistance du cccDNA, susceptible de réactivation éventuellement grave en cas d'immunodépression (chimiothérapie anticancéreuse, par exemple).





Le portage chronique qui est une infection chronique apparaît chez environ 10 % des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. Le nombre de porteurs chroniques varie selon les pays de 20 % à 0,1 % (en Europe 0,1 %). La dernière estimation de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) pour la **France** est d'environ 300 000 (0,65 % de la population) porteurs d'Ag HBs et d'environ **1500 morts par an**. En outre, la prévalence des anticorps anti-HBc serait de 7,3 %, indiquant que 3,1 millions de personnes auraient eu un contact antérieur avec le VHB.

Dans **1/3 des cas**, ce portage chronique se fait **sans aucune lésion hépatique**. Les sujets sont des porteurs « inactifs » dont le sang peut être infectant.

Dans **1/3 des cas**, ce portage chronique s'accompagne de **lésions histologiques stables et sans gravité, réalisant l'hépatite chronique persistante (HCP).**

Dans **1/3 des cas**, les **lésions sont évolutives** = menant à la mort soit par **hépatite chronique active (HCA)**, soit par **cirrhose**, soit par **cancer primitif du foie (CPF)**. L'évolution de la cirrhose se fait vers le cancer du foie dans 30 à 50 % des cas après 10 ans d'évolution

En phase aiguë, la complication à redouter est l'**hépatite fulminante**, mortelle spontanément dans 90 % des cas et indication à la greffe de foie en urgence. Les 2 critères principaux d'hospitalisation en urgence sont un taux de prothrombine < 50 % et des signes d'encéphalopathie.

On connaît deux éléments conditionnant le **pronostic** :

1. l'âge : plus le **sujet** est jeune, plus l'infection est **bénigne à court terme**, mais plus le **risque de chronicité** est **élevé** : le nouveau-né développe presque toujours un portage chronique. Le risque de passage à la chronicité est de **90 % pour le nouveau-né**, de 25 % pour l'enfant d'âge préscolaire, de **5 % pour l'adulte.**
2. la **dose** de virus reçue intervient : avant le dépistage de l'Ag HBs chez les donneurs de sang les hépatites aiguës post-transfusionnelles à virus HB étaient les plus graves et tuaient dans 10 % des cas. Le risque d'hépatite fulminante est actuellement estimé à environ 0,1 %.

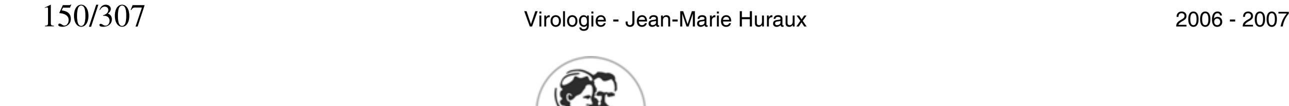


6. **Le diagnostic au laboratoire** repose en pratique courante par la mise en évidence dans le sang des marqueurs du virus de l'hépatite B, principalement de l'antigène HBs. Les techniques de détection sont variées. Actuellement la plus utilisée est l'**ELISA.**
   En pratique *devant un* ***ictère par hépatite*** (transaminases ALAT augmentées), on demande une recherche dans le sérum d'**antigène HBs**, d'**IgM HBc** et d'**IgM HAV**, en ELISA.
   La présence d'IgM HAV signe l'hépatite A actuelle.
   La présence d'antigène HBs signe l'infection à VHB mais celle-ci ne peut être considérée à coup sûr comme actuelle que si les IgM HBc sont également présentes. La présence d'antigène HBs sans IgM HBc évoque soit une hépatite aiguë vue à son tout début, soit un portage chronique, qui serait associé ici à un ictère par hépatite d'autre étiologie (hépatite A, hépatite C, hépatite à CMV, à virus EB, hépatite toxique).
   Une hépatite aiguë B peut être vue juste après la disparition de l'antigène HBs et avant l'apparition de l'anticorps HBs, c'est à dire dans la **fenêtre**. On fait alors le diagnostic d'infection récente à virus HB par la détection des IgM HBc. On notera que les IgM HBc peuvent parfois réapparaître au décours d'une hépatite chronique lors d'une réactivation virale ; en l'absence de données antérieures sérologiques il n'est donc pas toujours possible d'affirmer le caractère aigu de l'infection.
   Le portage chronique est défini par la détection d'antigène HBs dans le sérum 2 fois à 6 mois d'intervalle. Il n'y a en général pas d'anticorps HBs quand l'antigène est présent.
   Il est important **d'apprécier l'intensité de la multiplication virale qui est parallèle à la contagiosité du sujet**, une façon de faire consistant à déterminer l'état du sujet dans le système HBe. La **présence d'antigène HBe sans anticorps HBe** est (à l'exception près des virus mutants HBe négatifs) **signe d'infectiosité** importante. La présence d'anticorps HBe sans antigène HBe est signe d'une réplication moindre.
   L'ADN viral dans le sérum recherché par amplification génomique (PCR), est le meilleur marqueur d'infectiosité. Il a l'intérêt de déceler une minorité de porteurs chroniques sans antigène HBs sérique.
   Les anticorps HBc sont un marqueur très sensible et durable d'infection. Un sujet anticorps IgG HBc positif, antigène HBs négatif et anticorps HBs positif est un sujet guéri d'une ancienne infection et protégé (protection non absolue : le cccDNA persistant peut, en cas d'immunodépression, réactiver une infection, éventuellement grave) ; un sujet anticorps IgG HBc positif, antigène HBs positif et anticorps HBs négatif est probablement un porteur chronique dont on précise l'infectiosité par étude du système HBe et de l'ADN viral. Il faut savoir qu'il est totalement inutile d'étudier le système HBe chez un sujet antigène HBs négatif.
   Quant au profil IgG HBc négatif, antigène HBs négatif et anticorps HBs positif, c'est celui d'un(e) étudiant(e) en médecine n'ayant pas rencontré le virus mais s'en étant protégé par la vaccination.

5.5.5 Traitement

5.5.5.1 Traitement curatif

Dans les formes évolutives par hépatite chronique des résultats partiels sont obtenus par traitement à **l'interféron** alpha recombinant ou sa forme retard (l'interféron couplé à une molécule de polyé-



thylène glycol). C'est un traitement lourd, à la dose de 5 millions d'unités internationales intramusculaires ou sous cutanées, 3 fois par semaine pour la forme standard ou 180 μg/semaine pour la forme pégylée durant 6 à 12 mois. Les effets secondaires sont notables, en particulier syndrome pseudogrippal, neutropénie et plus rarement état dépressif potentiellement dangereux (suicide) ou un dysfonctionnement thyroïdien. Les résultats sont inconstants.
Les analogues de nucléosides sont également efficaces mais doivent être administrés pendant une durée plus longue. La **3TC** a donné des résultats encourageants, avec peu d'effets secondaires mais l'émergence de mutants résistants (incidence d'environ 15 % par année de traitement) **(Revoir illustration I-9 (voir page 47))**. L'adéfovir, sous sa forme dipivoxyl, possède une efficacité comparable à la 3TC mais est associé à une moindre sélection de virus résistants (incidence de l'ordre de 29 % après 5 ans de traitement). Un nouvel analogue nucléosidique, l'entécavir, est maintenant disponible avec l'avantage d'être très actif et de ne sélectionner que rarement des formes résistantes. D'autres analogues nucléosidiques sont en cours d'évaluation et une multithérapie est envisagée, comme pour le HIV.
Le traitement de **l'hépatite fulminante** est la **transplantation de foie** en urgence

5.5.5.2 Prévention

1. **On écarte systématiquement les candidats donneurs de sang porteurs d'antigène HBs et même d'anticorps HBc dans le sang, par dépistage systématique**. Même chose pour les **dons d'organe**, de **moelle**, de **sperme**. En revanche, il est conseillé aux donneurs vivants de se vacciner.
2. Il existe des **globulines spéciales à titre élevé d'anticorps HBs** préparées à partir de **donneurs sélectionnés**. Elles ont deux indications :

    1. une indication d'urgence en cas de **contamination** précise d'un sujet non vacciné à partir de produit sanguin provenant de sujet infecté. Qu'il s'agisse de **piqûre** avec du matériel souillé de sang, **d'ingestion** ou même de **projection** dans l'œil ou sur le visage. **Il y a *urgence* à injecter ces globulines spéciales qu'on se procure au Centre de Transfusion le plus proche**. Simultanément, on commence une vaccination.
    2. la protection de la greffe de foie pour éviter la reprise de l'hépatite B.

    Ces globulines sont en revanche contre-indiquées au cours des hépatites aiguës car dans les formes graves on a pu observer des complexes ag-ac dans le sang, les parois vasculaires, les glomérules. Un excès d'anticorps HBs **semble** dangereux.
3. **Une troisième série de mesures préventives concerne la façon de travailler du personnel à risque.**
    Ce sont des mesures évidentes qui, en pratique sont trop souvent négligées.

    — Il ne faut pas pipeter à la bouche les produits pathologiques, mais adapter une poire sur la pipette.
    — Il ne faut ni fumer, ni manger, ni boire dans les services dangereux, les laboratoires et les centres d'hémodialyse.
    — Il ne faut pas recapuchonner les aiguilles mais les transférer dans une boîte « anti-pique » à parois dures.
    — En cas d'écorchure au niveau des doigts il faut mettre au minimum un pansement occlu-



sif (du type Tricostéril ou Urgoplaie).
— Port de gants lors de la manipulation de prélèvements contaminés et les prises de sang.

4. **Lutte contre les MST** : éducation sexuelle, fidélité, usage de préservatifs.
5. **Lutte contre la drogue, avec fournitures de seringues individuelles**
6. **Le vaccin contre l'hépatite B est une acquisition remarquable**
Le gène de l'antigène HBs ayant été cloné dans une levure, c'est sur un vaccin de génie génétique à base **d'antigène HBs recombinant** que repose désormais la vaccination. ***L'efficacité du vaccin et son innocuité sont certaines***. Le risque de sclérose en plaque (SEP) n'est qu'une rumeur sans fondement : l'association n'est pas statistiquement supérieure au hasard (même situation pour la mort subite du nourrisson et le vaccin anticoqueluche, l'autisme et le ROR, la maladie de Crohn et le ROR). Ne plus vacciner contre l'hépatite B par crainte de SEP comme le conseillent parfois certains médecins est une erreur propre à la France (**Revoir illustration IV-7 (voir page 132)**
Le vaccin se donne en **3** injections à 1 mois d'intervalle avec rappel 1 an plus tard. Il existe aussi un protocole avec **2** injections à un mois d'intervalle, protocole recommandé actuellement, puis rappel à 6 mois. Il **donne des anticorps HBs (qui sont neutralisants, protecteurs) mais sans anticorps HBc.**
La vaccination est à faire sans recherche préalable de l'immunité.
Il y a quelques années, on croyait une telle recherche nécessaire pour deux raisons : éviter de vacciner un sujet déjà infecté voir porteur chronique d'antigène HBs par crainte de déclencher des phénomènes d'immunopathologie et éviter de gaspiller le vaccin en l'utilisant pour des sujets qui n'en n'auraient pas besoin. En fait la crainte d'immunopathologie s'efface d'après les données de l'expérience et les études coût-bénéfice montrent que le dépistage préalable de l'immunité n'est rentable que pour des populations où 25 % au moins des sujets ont un marqueur HB. **Actuellement**, le pourcentage est de 14 dans le personnel hospitalier et de 7 dans la population générale. Enfin, toute recherche d'immunité préalable à la vaccination ne fait qu'alourdir la procédure et retarder d'autant la vaccination. Une politique de prévention efficace repose sur un minimum d'étapes : « le lion ne bondit qu'une fois ».
La vaccination contre l'hépatite B est **impérative** pour les sujets des groupes à risques : étudiants des métiers de la santé, **drogués** par voie intraveineuse, **partenaires sexuels** et **proches** d'un **sujet infecté aigu ou chronique, sujets à partenaires sexuels multiples, coopérants** partant en zone d'endémie et bien sûr **nouveau-nés de mère dépistée porteuse** d'antigène HBs.
Comme la contamination de l'enfant se fait essentiellement à la naissance et dans les semaines qui suivent, les mesures visant à prévenir l'infection de l'enfant consistent à lui injecter des **immunoglobulines spéciales** à titre élevé d'anticorps HBs dès la naissance si la mère a eu une hépatite B en fin de grossesse ou si elle est porteuse chronique d'antigène HBs. On débute **simultanément une vaccination**. Dans notre pays, **le dépistage de l'antigène HBs** est devenu **obligatoire** en cours de **grossesse**, pour à la naissance instituer en urgence, **dans les 12 heures**, la sérovaccination de l'enfant.
La **vaccination élargie**. Pour tenter d'**éradiquer** l'infection à HBV à l'échelle mondiale une campagne vient d'être lancée pour une vaccination **systématique** aux deux périodes critiques de la vie : la vaccination des **nouveau-nés** ou des nourrissons à 2, à 3 et à 4 mois (+ DT Coq Polio et *Haemophilus influenzae b*) et la vaccination des **préadolescents** (11-13 ans) avant l'âge des premiers rapports sexuels (en même temps que le 3ème rappel DT Coq Polio et un éventuel rattrapage ROR) (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).
Un vaccin très original est à l'essai : des souris nourries de **pommes de terre transgéniques** pour le gène S produisent des anticorps anti-HBs !



5.5.6 Un problème très important de santé publique

Il existe une association indiscutable entre le **CANCER PRIMITIF DU FOIE** qui sévit particulièrement en Asie et en Afrique et l'infection à HBV. La relation de cause à effet ne fait plus aucun doute. On sait que l'ADN de l'HBV peut être intégré dans les hépatocytes. Par ailleurs, la cirrhose en soi est un processus cancérigène par la multiplication cellulaire anarchique dans les nodules de régénération hépatique.
Le risque de cancer primitif du foie (hépatocarcinome), d'après une étude réalisée à Taïwan est multiplié par 200 en cas d'infection chronique par HBV. Chez les sujets infectés à la naissance, le risque à long terme d'hépatocarcinome est de 50 % pour les hommes et de 20 % pour les femmes. On a dit aussi 40 % à 40 ans. D'où l'intérêt des vastes campagnes de vaccination à grande échelle contre l'hépatite B en pays d'endémie. C'est **le succès de la vaccination en matière de prévention de l'hépatocarcinome** qui a permis de démontrer pour la première fois chez l'homme une relation de cause à effet entre un processus cancéreux et une infection virale. **Le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin anti-cancéreux efficace.**

5.5.7 HBV et mutations

Le passage par une **rétrotranscription** pour la réplication de l'HBV, avec **une ADN polymérase ne corrigeant pas ses erreurs**, prête à 3 catégories de mutations :

1. **Mutations de résistance aux antiviraux**, sous traitement prolongé par des analogues nucléosidiques (-tidiques), portant sur **le gène P** de l'ADN polymérase.
2. **Mutations d'échappement à la sérothérapie** par immunoglobulines riches en ac HBs et en même temps **d'échappement à la vaccination** (faite d'ag HBs). Cela consiste en des mutations au niveau du **gène S**, apparaissant lors de **traitement préventif de la transmission mère-enfant** ou des **campagnes de vaccination de masse**. Elles n'ont pas jusqu'à présent conduit à modifier la stratégie de ces mesures préventives mais c'est quand même une invitation à la vigilance.
3. **Mutants « précore »** ou pré-C, au niveau du **gène C**, rendus **incapables de synthétiser l'ag HBe**. **Les malades** sont devenus **ag HBe négatifs** mais ce n'est pas chez eux un signe de contrôle, de rémission de l'infection virale comme ce serait le cas pour des malades infectés par le virus classique : ils continuent au contraire à **répliquer activement ce virus** à mutation préC, avec une abondance de **ADN viral dans le sérum**, et une évolution possible vers l'hépatite fulminante ou vers une **hépatite chronique sévère**, répondant mal à l'interféron.

5.6 Points importants

Le virus de l'hépatite A

— C'est un picornavirus (genre hepatovirus) qui a l'épidémiologie des entérobactéries.
— L'expression clinique augmente avec l'âge.
— L'hépatite fulminante A est rare.
— La protection par infection naturelle diminue avec le développement de l'hygiène.
— Le vaccin.

Le virus de l'hépatite B

— C'est un hepadnavirus.
— 350 millions de sujets infectés dans le monde.
— La structure du génome et de la particule virale.
— Sa réplication par une phase de transcription inverse.
— Les modalités évolutives de l'infection aux différents âges.
— Les différents marqueurs de l'infection et leur évolution dans l'infection aiguë et dans l'infection chronique (qui mène à la cirrhose et au cancer du foie).
— La transmission du virus et sa prévention.
— Le principe du traitement.
— La vaccination, principe, modalité, **innocuité**, efficacité : 1er vaccin anticancéreux.

La co-infection à trois ou quatre virus : HIV, HBV, HDV, HCV, due au mode de contamination.



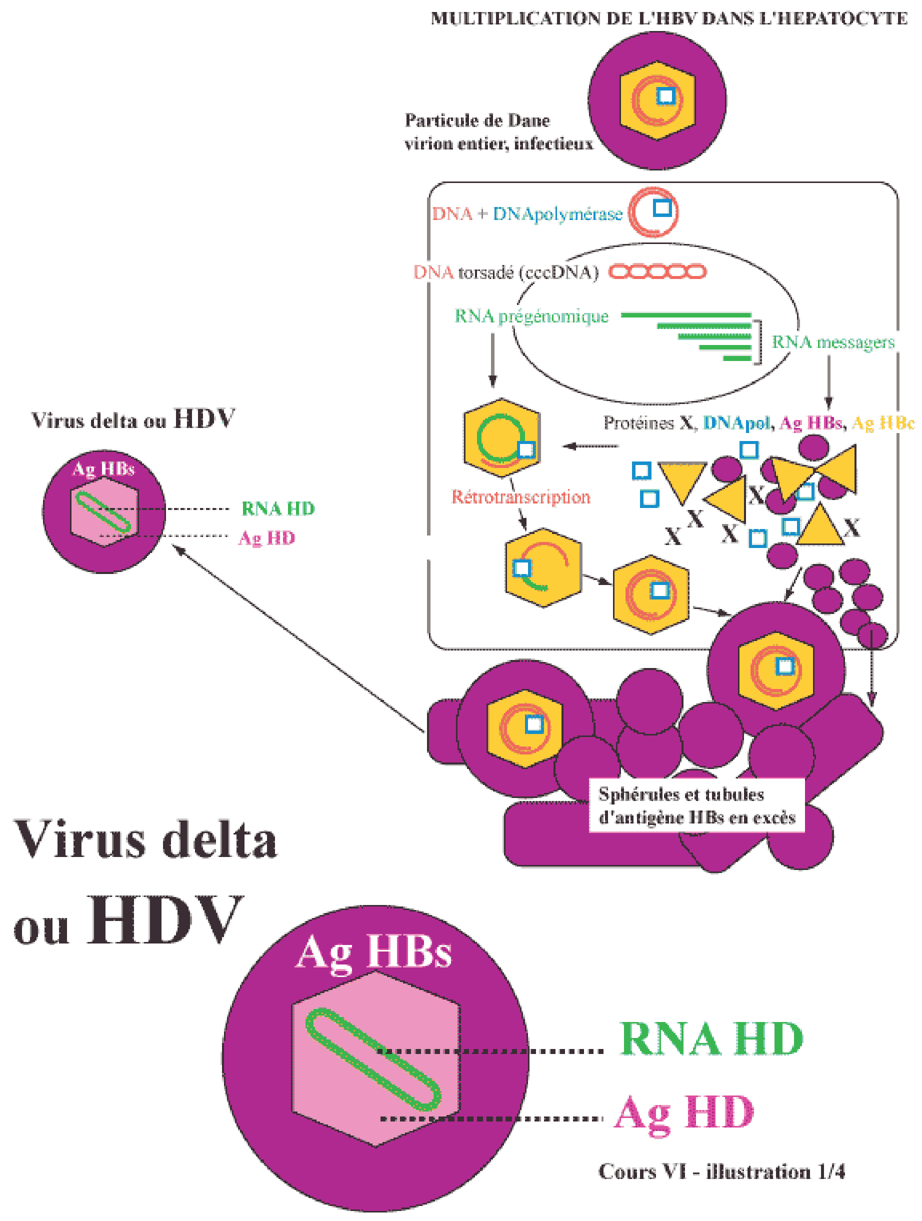
Chapitre 6

Virus des hépatites - 2ème partie

Virus des hépatites D (VHD ou HDV), C (VHC ou HCV), E (HEV), et GBV-C



6.1 Le virus delta ou virus de l'hépatite D (HDV)



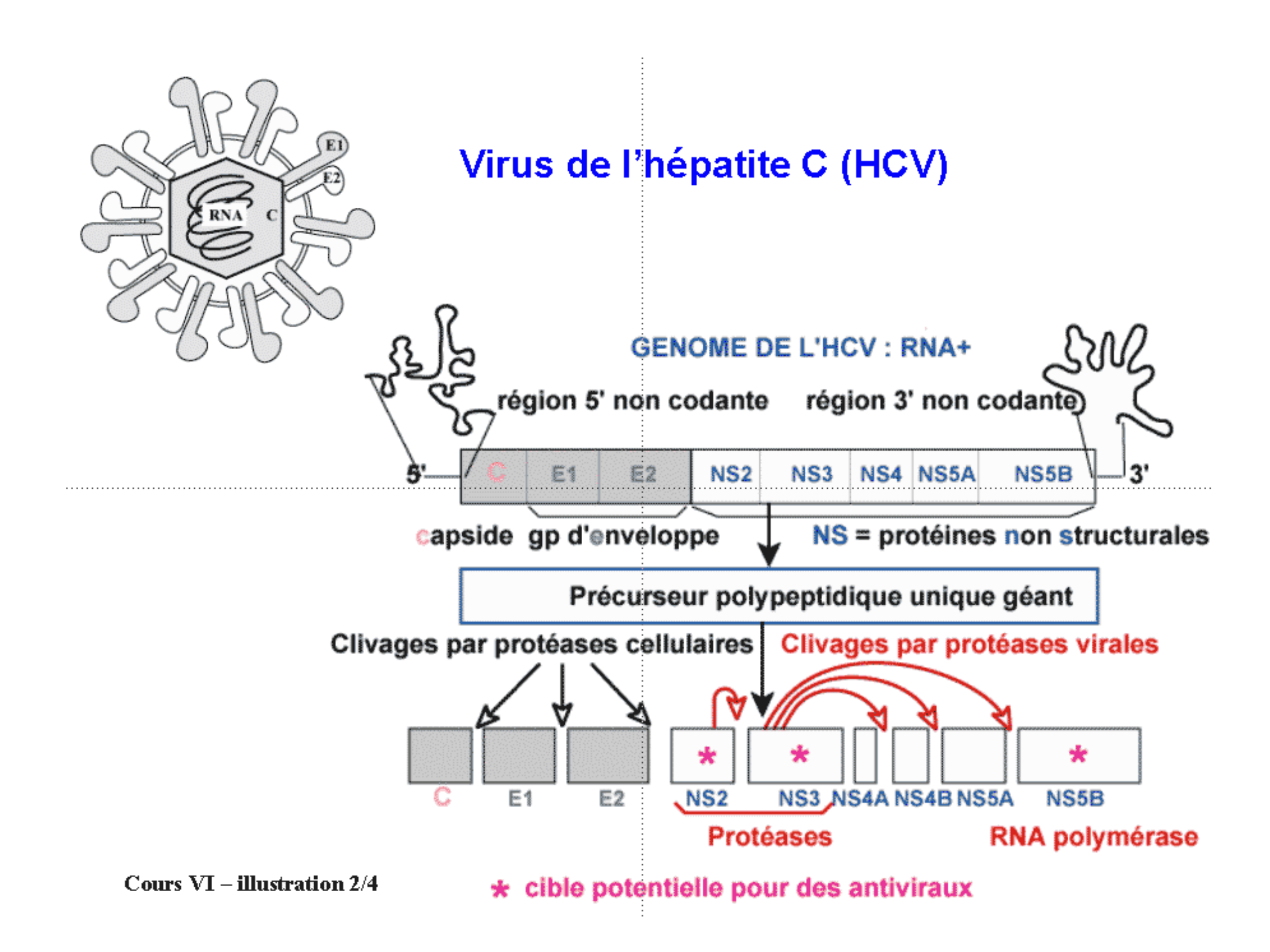
C'est un très petit virus à ARN (**avec 1700 nucléotides soit 1,7 kb, c'est le plus petit génome de virus de mammifère**), virus **défectif,** incapable de se répliquer sans l'**HBV qui lui prête son enveloppe, son antigène HBs**. L'infection à virus DELTA ne survient qu'en même temps qu'une infection à HBV dont le pronostic s'en trouve aggravé : **risque accru d'hépatite fulminante et de passage à l'hépatite chronique active.**
Le virus Delta est surtout répandu dans le **bassin méditerranéen** et chez les **drogués** par voie veineuse.

La recherche d'une infection par l'HDV doit se faire chez tout porteur de l'Ag HBs par la recherche des Ac dirigés contre le virus. Des tests de type ELISA permettent la détection des Ac totaux, des IgM ou de l'antigène Delta (très fugace) dans le sérum. **On se protège du virus Delta par vaccination contre l'HBV !**

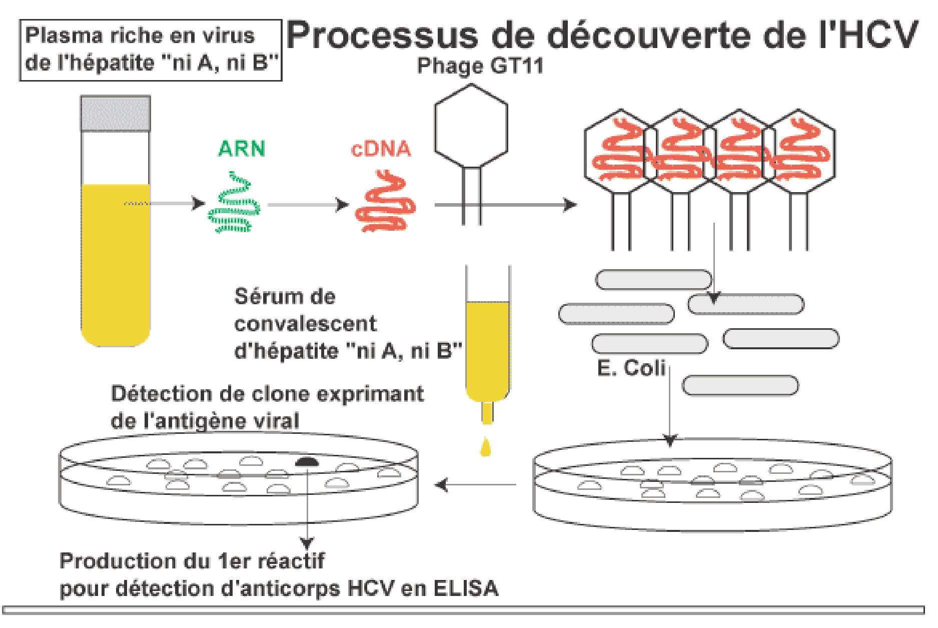
6.2 Le virus de l'hépatite C (HCV)

Lorsqu'on a contrôlé les dons de sang en en excluant les donneurs porteurs d'antigène HBs, on s'est aperçu qu'on ne diminuait que de moitié le nombre d'hépatites virales post-transfusionnelles. D'où la notion de « virus ni A-ni B ». En fait en 1989 le virus de l'hépatite C qui rend compte de la plupart des hépatites niA niB post-transfusionnelles a été découvert par technique de biologie moléculaire, sans isolement préalable de la particule virale. Ce n'est que tout récemment qu'on a réussi à cultiver ce virus et le seul modèle animal est le chimpanzé. C'est un virus à **ARN**, à **enveloppe**, de 50 nm de diamètre.

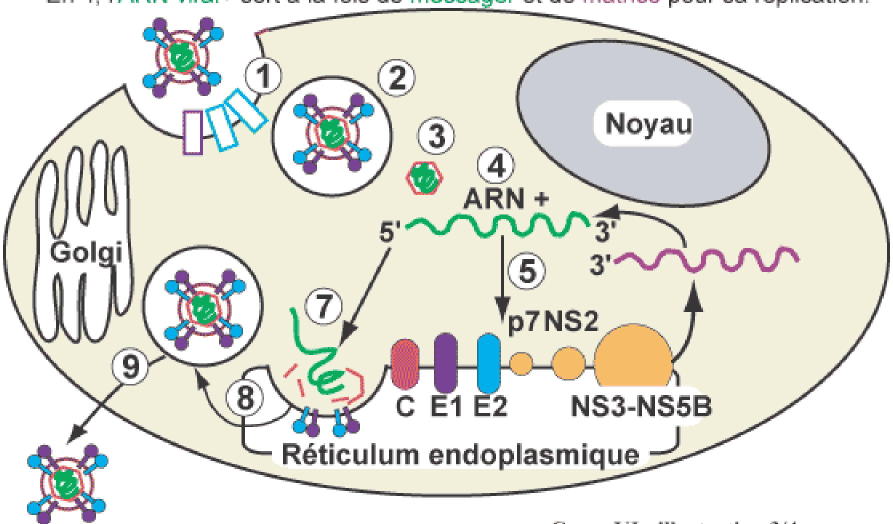
6.2.1 Le virus











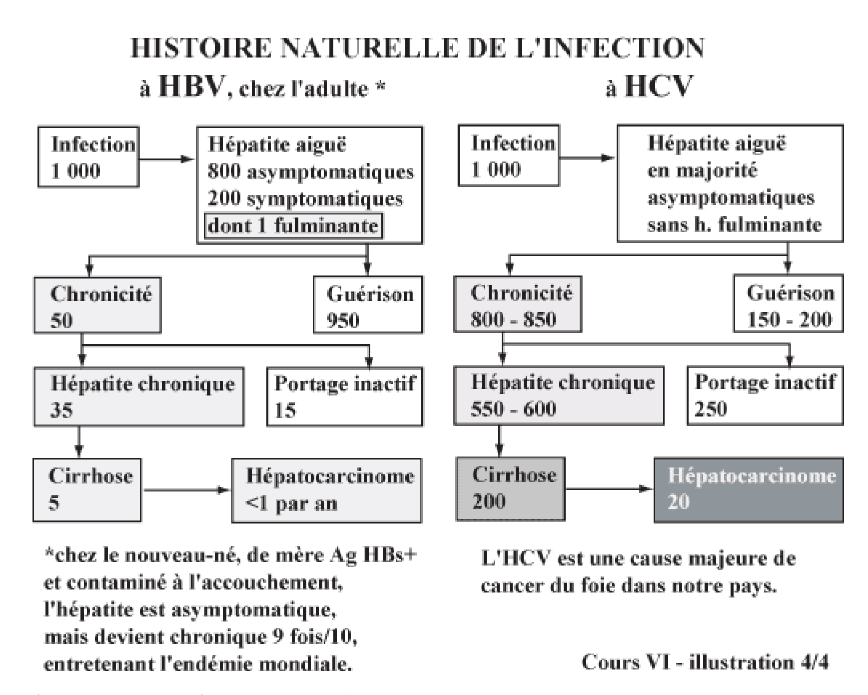
Cours VI - illustration 3/4

Partant du plasma d'un chimpanzé infecté, les acides nucléiques ARN en ont été purifiés pour être transcrits en ADN complémentaires. Ceux-ci ont été insérés dans le génome d'un bactériophage pour expression de l'information sous forme de protéines. Parmi les très nombreux clones ainsi produits, l'un d'eux a été reconnu comme exprimant une protéine virale, car cette protéine a été reconnue par un sérum de convalescent d'hépatite ni A ni B.

À partir de ce premier clone, utilisé comme sonde nucléique, on a pu, de proche en proche, reconstituer tout le génome. On s'est aperçu que ce **génome à ARN** a une **organisation proche de celle des flavivirus** avec 9500 nucléotides (9,5 kb), des extrémités 5' et 3' non codantes, et en partant de l'extrémité 5' des gènes de **capside** (C), d'**enveloppe** (E1 et E2) et de **protéines non structurales** (NS2 à NS5), la protéine NS3 étant une protéase virale et la protéine NS5 étant la réplicase. Toutes ces protéines virales sont produites sous forme d'un **précurseur polypeptidique unique**

géant, dont le clivage implique la **protéase virale** et des protéases cellulaires. La région 5' non codante est la mieux « conservée » parmi les différents isolats.
La variabilité génétique de ce virus est considérable. Elle est liée aux ratés de l'ARN polymérase qui, comme la rétrotranscriptase du HIV, est dépourvue de mécanisme de correction des erreurs. Cela définit **6 génotypes**, eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant une **quasi-espèce, les variations antigéniques portant surtout, comme c'est le cas d'une façon générale pour les virus, sur la surface virale, c'est à dire ici l'enveloppe (E1 et E2)**. L'analogie avec l'HIV est frappante.
Comme pour l'HIV, les anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe sont très peu protecteurs (cela semble dû au fait que le virus s'associe aux lipoprotéines de l'hôte). De fait, les virus infectieux sont apparus agrégés et entourés de lipoprotéines de faibles densité (LDL, pour *low-density lipoprotein*), en **viro-lipo-particules**, qui ne sont synthétisables que dans les cellules productrices de tels lipoprotéines, c'est-à-dire dans les hépatocytes, auxquels elles s'attachent par les récepteurs des LDL. Ainsi s'explique le **tropisme très étroit de l'HCV**, ainsi que **son échappement au système immunitaire**. Autre analogie avec l'HIV, son **niveau élévé de réplication** : jusqu'à 10^{12} virions produits par jour, avec une demi-vie de 2 à 3 heures. Autre évaluation : chaque hépatocyte infecté produirait une cinquantaine de virus par jour.

6.2.2 Épidémiologie et histoire naturelle



(Revoir illustration IV-8 (voir page 134)
L'HCV est **strictement humain**. Il se transmet par **le sang contaminé.**
Le mode de contamination est **principalement parentéral**. Dans les **pays pauvres**, c'est par **transfusion** de sang sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'**aiguilles non stérilisées**. Chez nous, c'est surtout par **partage de seringue** chez les utilisateurs de drogue par voie veineuse.

De ce fait, la **co-infection HCV/HIV** est fréquente et tout utilisateur de drogue par voie IV doit bénéficier du double dépistage HCV/HIV (30 % des sujets HIV+ sont infectés par HCV).
Fait important, il est des cas **sporadiques** (≈ 10 % à 25 % des cas) qu'**on ne sait expliquer.**
Les contacts sexuels ou la transmission materno-fœtale (risque dans ce dernier cas d'environ 5 %) et l'allaitement interviennent très peu, contrairement à ce qu'il en est pour l'HBV ou l'HIV.
Dans les couples sérodiscordants (l'un avec, l'autre sans anticorps HCV), l'usage du préservatif n'est pas formellement recommandé, contrairement à ce qu'il en serait pour l'HIV.
On pense qu'il existe une transmission **nosocomiale** (fibroscopie ? soins dentaires ??). En cas de piqûre par seringue ayant servi à prélever une personne infectée (AES, accident d'exposition au sang) le risque de contamination est estimé à 3 % (30 % pour AES à l'HBV et 0,3 % pour AES à l'HIV ; et 0,03 % pour exposition sexuelle à l'HIV).
Cette transmission nosocomiale se fait principalement aux dépens des malades mais parfois aussi aux dépens des soignants : un chirurgien aurait, pour toute la durée de sa carrière un risque d'infection estimé entre 1 à 10 %.
L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles peut être de durée très variable (2 semaines à 6 mois) mais est en général de 2 mois.
L'HCV a la particularité, pour un virus à enveloppe, de résister au fractionnement de Cohn utilisé dans la préparation d'immunoglobulines à usage thérapeutique, dont certains lots ont été responsables d'épidémie d'hépatite C.
La **prévalence** de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps est d'environ **1 % dans les pays occidentaux**, alors qu'elle peut approcher les **10 % en Afrique,** avec 170 millions de personnes infectées dans le monde.
L'élément le plus remarquable de l'hépatite C est, qu'au-delà d'une **primo-infection généralement asymptomatique** (90 % des cas) et sans forte élévation des transaminases, ***l'évolution se fait dans 70 à 80 % des cas vers la chronicité***, avec chez 25 % des infectés chroniques un risque de **cirrhose** et de **cancer primitif du foie** après une incubation de 20 ans en moyenne pour la cirrhose et de 30 ans pour le cancer. Le risque d'hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les sujets infectés chroniquement par l'HCV et atteints de cirrhose. Cette infection concerne **environ 400 000 Français**[1] (et 170.000.000 Terriens) ! L'infection à HCV est sournoise et constitue donc un **très grave problème de santé publique à terme**. **L'évolution vers la cirrhose**, par fibrose, est d'autant plus à craindre que le sujet est **âgé**, du sexe **masculin** et consommateur d'**alcool**. On estime que 3 000 Français meurent chaque année de cirrhose ou cancer HCV-induits et ce devrait être 4 500 en 2020.
Une **cryoglobulinémie**, phénomène immunopathologique lié à une lymphoprolifération B bénigne, est une complication fréquente de l'infection à HCV. Plus rares sont les lymphoproliférations B malignes liées à l'HCV (à type de lymphomes non hodgkinien).
Une **question non résolue : quel est le mécanisme de l'infection chronique de l'HCV ?** C'est un virus à génome à ARN, comme celui de l'HIV, mais contrairement à ce dernier il n'est pas rétrotranscrit en cDNA proviral et il n'est pas intégrable dans l'ADN cellulaire. Parmi les hypothèses vraisemblables, la chronicité de l'infection serait due non seulement à la production incessante de mutants échappant aux anticorps et aux CTL mais aussi à des mécanismes d'interaction des protéines virales avec des protéines cellulaires impliquées dans les défenses anti-microbiennes. D'autres mécanismes restent certainement à découvrir.

1. On retrouve des anticorps dans 0,84 % de la population française.



6.2.3 Diagnostic

Les **circonstances** justifiant le diagnostic virologique de l'infection à HCV sont : l'appartenance à un **groupe à risque**, une **asthénie** persistante (signe d'alarme d'une hépatite chronique), une **augmentation des transaminases**, des manifestations extrahépatiques de l'infection (**cryoglobulinémie**, vascularite).
Le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des **anticorps en ELISA**, qui depuis les premières trousses, a gagné en sensibilité et en spécificité. Avec les premières trousses (antigène unique NS4) les anticorps se positivaient au cours du 3e mois, délai actuellement raccourci avec les nouvelles trousses (environ 2 mois, ce qui est encore bien long). Elles mettent en jeu des antigènes structuraux (C) et non structuraux (NS). En cas d'ELISA positif, un **second sérum est analysé** par une technique sérologique pour se mettre à l'abri de toute erreur intervenue sur le premier sérum (étiquetage notamment). En cas d'exploration d'une hépatite aiguë qui risque fort d'être vue avant la séroconversion, une **recherche directe de l'ARN génomique** par technique d'amplification génomique peut-être faite. On utilise généralemnt une RT-PCR (RT-PCR : dans un premier temps, l'ARN génomique est transcrit en ADN complémentaire ou cDNA par une préparation de transcriptase inverse de rétrovirus murin puis ce cDNA est amplifié par réaction de polymérisation en chaîne ou PCR).
S'il y a objectivation d'une réplication virale par ces tests qualitatifs de détection du génome, une **quantification de l'ARN viral sérique** par technique d'hybridation (bDNA : branched DNA) ou par RT-PCR peut être faite. Cette quantification permettra d'avoir une valeur initiale de « charge virale » avant la prise en charge thérapeutique.
Ainsi, détection et quantification de l'ARN génomique viral (« charge virale ») dans le sérum sont utiles à titre diagnostic mais aussi pour décider du traitement à l'interféron et pour en suivre les effets.
Récemment un test combiné (détectant simultanément l'Ag et les Ac du VHC) a été mis au point. Il se positive **avant l'apparition des anticorps**, permettant de réduire la « fenêtre diagnostique », et cela à un prix moindre que celui de la détection de l'ARN génomique dans le sérum. L'intérêt de ce test réside principalement dans la réduction significative de la fenêtre diagnostique et son utilisation chez des personnes immunodéprimées chez lesquelles la production d'anticorps est inconstante.
Quoiqu'il en soit et dès à présent, on estime que le dépistage actuel des donneurs de sang ayant des anticorps ou de l'ARN HCV ne laisse plus passer qu'un don contaminant sur 8 150 000 dons (ce taux est de 1/470 000 pour l'hépatite B et de 1/2 740 000 pour l'infection à HIV). **La sécurité transfusionnelle est donc assurée** au mieux, dans notre pays et les pays riches du moins.

6.2.4 Le traitement

Il **peut prétendre**, contrairement au traitement de l'infection à HIV, **à l'éradication du virus,** prouvé par **la négativation de la recherche de l'ARN viral sérique**, mais ce but n'est actuellement atteint que dans **environ la moitié des cas.**
Le premier traitement dont on a disposé a été **l'interféron (IFN) alpha recombinant** administré par injection sous cutanée à la dose de 3 millions d'UI 3 fois par semaine durant 6 ou 12 mois. Une guérison n'était obtenue que chez 20 à 25 % des patients, au mieux. Un progrès récent dans la pra-



tique de la chimiothérapie de l'HCV vient de **la liaison de l'interféron alpha au polyéthylène glycol : le PEGG-interféron** a une demi-vie augmentée, de sorte qu'une injection hebdomadaire unique assure un taux plasmatique stable d'interféron et donne des résultats supérieurs à l'interféron seul en 3 injections hebdomadaires.
On **associe** actuellement à l'interféron alpha recombinant la **ribavirine**, analogue de nucléoside antiviral non dépourvu de risque (tératogène) et de mode d'action complexe (il agit par renforcement des effets de l'interféron, plus que par inhibition directe de la réplication virale).
Les résultats récents des traitements associant le PEG-IFN et la ribavirine (10,6 mg/kg) indiquent une **guérison de plus de 80 %** pour les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et de près de **50 % pour le génotype 1.**
Les **éléments de mauvais pronostic**, de risque d'échec du traitement, sont **un génotype 1**, au départ une charge virale élevée d'ARN dans le sérum, une atteinte histologique sévère à la biopsie hépatique, un âge avancé et la consommation d'alcool, même modérée.
Des données récentes indiquent qu'un traitement par PEG-IFN instauré dans la phase aiguë de la maladie (dans les 6 mois suivant le contage) aboutit à une guérison dans 98 % des cas. Ces résultats sont **à confirmer** mais ils **incitent à un traitement précoce** lors d'une hépatite C aiguë.
Les premiers résultats obtenus avec les inhibiteurs de la protéase du VHC sont extrêmement prometteurs même si une sélection rapide de virus résistants a été observée lors des traitements de courte durée avec ces molécules. Nous attendons avec impatience les résultats des essais en cours qui associent ces nouveaux inhibiteurs avec les PEG-ITN et/ou la ribavirine.
La principale mesure de prévention est le **rejet des donneurs de sang** à **anticorps ou ARN HCV**. Importance également de la **lutte contre la toxicomanie et le partage de seringue**. Importance des **bonnes pratiques de soins** (médicaux et dentaires) pour éviter les accidents d'exposition au sang (AES) et la contamination des patients par un matériel mal stérilisé. Mais la prévention des cas sporadiques d'hépatite C nous échappera tant qu'on n'en saura pas plus sur cette catégorie d'hépatites C qui représente 10 à 25 % des cas. Les espoirs reposent en une vaccination, qui n'est pas pour demain.
La **cirrhose** par HCV est une indication à la **greffe de foie** (C'en est actuellement une des plus fréquentes indications) mais malheureusement **l'infection récidive** après 100 % des greffes (cela viendrait de l'infection des lymphocytes B, cible extrahépatique probable de l'HCV).
Au total, contrairement à ce qu'il en est pour l'HIV, **l'incidence de l'infection par HCV est en baisse** dans nos pays, mais les complications tardives des infections passées (accumulées avant la découverte du virus et les mesures de dépistage) y sont à venir, d'où les estimations de **mortalité à la hausse pour les prochaines années** et le fait que l'HCV est devenu la première cause de greffe de foie dans nos pays.

6.3 Le virus de l'hépatite E ou HEV

Classé au sein de la famille des *Hepeviridae* dans le genre *Hepevirus*, c'est un **petit virus nu à ARN**.
Le HEV est difficilement cultivable, mais il existe une trousse pour détection des anticorps spécifiques en ELISA. Ce sont des **contaminations fécale-orales massives** qui donnent des épidémies principalement dans le Tiers Monde. La 1ère épidémie reconnue, en Inde, suivait la contamination de citernes par des eaux d'égout. Il existe cependant aussi des **cas sporadiques en Europe.**



Cette hépatite E, qui comme l'hépatite A ne passe pas à la chronicité, a toutefois une particularité mal expliquée : **une mortalité** > **10 % chez les femmes enceintes.**
Certains animaux constituent probablement un réservoir de ce virus (rongeurs, porcs, sangliers).

6.4 Le virus dit de l'hépatite G et le TTV

L'HGV, comme l'HCV, a été **mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire** ayant permis d'isoler des séquences génomiques dans du sérum de sujet infecté. Ce nouveau virus est proche de l'HCV et se classe parmi les flavivirus. Il est assez répandu (4 % de la population générale à Paris, donneurs de sang compris). **Son pouvoir pathogène est en première analyse très limité** et il ne semble pas hépatotrope. Mieux vaudrait donc l'appeler virus G plutôt que HGV. On le détecte par RT-PCR dans le sérum et une sérologie en ELISA est disponible. Celle-ci se positive lors de la disparition du virus de la circulation (marqueur de guérison ?)
LE TTV, le dernier des virus découvert associé à la transfusion. TT étant les initiales de la personne chez qui ce virus a été découvert. C'est un **petit** virus à **ADN, nu**, largement **répandu** dans la population (prévalence variable, supérieure à 50 %), de pouvoir pathogène encore imprécis, en **première analyse très limité**.
On voit que **le raffinement des techniques de virologie moléculaire** mène à la **détection de virus nouveaux, largement répandus** dans la population et bien **peu pathogènes.**

6.5 Points importants

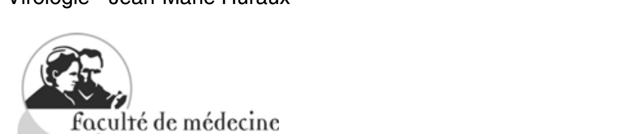
Le virus de l'hépatite D

— Les particularités de sa structure.
— Sa dépendance vis-à-vis du virus de l'hépatite B.
— Le bénéfice du vaccin contre l'hépatite B

Le virus de l'hépatite C

— C'est un flavivirus, virus à ARN et enveloppe.
— 170 millions de sujets infectés dans le monde dont 600 000 en France.
— La structure du génome et de la particule virale.
— Les modalités évolutives de l'infection (chronique dans 80 % des cas, menant à la cirrhose et au cancer du foie).
— Les marqueurs de l'infection et les modalités du diagnostic.
— La transmission du virus, ses inconnues, sa prévention.
— Le principe du traitement.

La co-infection à 2 virus ou plus : HIV, HBV, HDV, HCV, due au mode de contamination.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 7

Les virus respiratoires - 1ère partie

Ce sont, d'après une **convention** quelque peu arbitraire, les virus qui ont pour **organe-cible habituel et principal l'arbre respiratoire**. Il peut s'agir de la partie haute de l'arbre respiratoire (rhinite, pharyngite, laryngite) ou de la partie **basse** (bronchite, pneumonie). **La plupart des infections à virus respiratoires sont des « infections localisées »**, c'est à dire établies au niveau de la muqueuse respiratoire et n'allant pas plus loin, de sorte que porte d'entrée et organe cible sont confondus et que l'incubation de la maladie, courte, n'est que de quelques jours, ce qui favorise une diffusion rapide de l'infection dans la communauté. C'est le cas de la grippe, des laryngites à virus para-influenza, de la rhinite à rhinovirus, de la bronchiolite ou de la pneumonie à virus respiratoire syncytial.
N'entrent pas dans ce cadre conventionnel des virus respiratoires d'autres virus pour lesquels l'atteinte de l'arbre respiratoire apparaît essentiellement comme une complication de l'infection ou comme une manifestation parmi d'autres d'une atteinte polyviscérale (VZV, CMV, virus de la variole). Enfin dans certains cas, des membres d'une famille virale se caractérisent par des manifestations respiratoires marquées alors que d'autres ne sont responsables que de manifestations digestives (*Adenoviridae*).
Ainsi, nous étudierons ici les virus de la grippe ou virus influenza, les virus para-influenza, le virus respiratoire syncytial ou virus RS, les coronavirus, les rhinovirus, et les adénovirus responsables d'infections respiratoires. **A l'exception** des adénovirus (virus à ADN, nus), **il s'agit de virus à ARN**, et à l'exception des rhinovirus (virus à ARN, nus), ce sont des virus **pourvus d'une enveloppe ou péplos**.

7.1 Virus de la grippe ou virus influenza

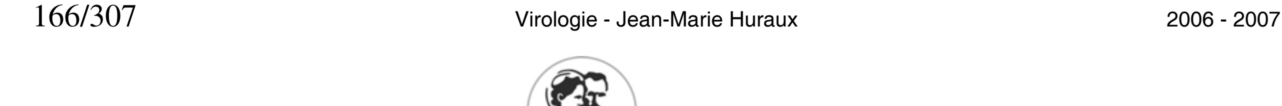
La grippe est une infection virale souvent bénigne et très fréquente. La plupart des sujets font plusieurs fois la grippe dans leur vie. Cependant la grippe peut tuer : **l'épidémie de 1918** aurait fait 20 à 40 millions de morts, voire 100 selon l'estimation maximale, soit 1 % de la population mondiale. En tout cas, elle a incontestablement surpassé nos glorieux massacres de la première guerre mondiale.

7.1.1 Clinique de la grippe

C'est une maladie qui sévit **l'hiver**. Chaque année, survient alors une épidémie de grippe, avec, tous les 10 ans environ, une épidémie d'une étendue très inhabituelle qui touche pratiquement toute la population mondiale : on parle alors de pandémie. Il en fut ainsi en 1947, en 1957 et en 1968. Le mot influenza, d'origine italienne, rappelle qu'autrefois on croyait que la grippe survenait sous l'influence des astres. C'est une tendance de l'esprit humain d'attribuer au cosmos les grandes épidémies, quelles qu'elles soient (cf. le virus Apollo).
Le mot grippe vient d'agrippé et suggère une maladie **brutale**. De fait, après une **incubation de 1 à 2 jours**, c'est soudainement une fièvre, à **40°C**, accompagnée de **douleurs diffuses**, de céphalées, de rachialgies, de myalgies ; le malade a l'impression d'être roué de coups.
Il existe des **signes respiratoires**, mais ils sont **discrets** : un écoulement nasal, une toux sèche, parfois des douleurs pharyngées, laryngées, trachéales, ou un saignement de nez (une **épistaxis**). Voilà à quoi se résument les symptômes de la grippe. Il faut ajouter que chez le **jeune enfant** une fièvre de cette intensité peut déclencher une **crise convulsive hyperpyrétique.**
L'examen physique est habituellement négatif, contrastant avec l'intensité des signes généraux. L'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale. La radiographie pulmonaire également. On ne trouve de foyer pulmonaire que dans 10 % des cas. **Il ne faut donc pas compter sur la radiographie pulmonaire pour confirmer un diagnostic de grippe**, et il est hors de question de proposer une radiographie pulmonaire en cas d'épidémie de grippe à tous les malades suspects : ce serait une source de dépenses et d'irradiation considérables, en pure perte.
Trois à 4 jours plus tard tout est rentré dans l'ordre, la fièvre a disparu, du moins dans les formes simples. **Donc la grippe donne un syndrome fébrile de durée limitée qui ressemble à la phase d'invasion de bon nombre de maladies infectieuses.**
Sur quoi va-t-on penser à la grippe ? Essentiellement sur les arguments épidémiologiques très simples : c'est l'hiver, et l'on a appris par les médias qu'il y avait une épidémie de grippe, épidémie apparue en général en Orient (Chine), et qui, à un endroit donné, **dure en moyenne six semaines**. On sait en effet cela grâce à un réseau de surveillance de la grippe, placé sous l'égide de l'O.M.S., avec comme relais local le Centre National de Référence (CNR) de la Grippe de l'Institut Pasteur de Paris, pour le Nord de la France, celui de Lyon pour le Sud. Il s'appuie sur un réseau-sentinelle mobilisant des volontaires Pédiatres et Généralistes surveillant particulièrement les collectivités **d'enfants** qui ont un rôle **d'amplificateur** pour la propagation des virus de la grippe.
Le classique V grippal de la courbe thermique (reprise de la fièvre après un intervalle libre) **s'observe surtout en cas de complications** secondaires, de surinfection bactérienne.
Au total, la clinique n'étant pas caractéristique, ce qu'on qualifie cliniquement de grippe n'est réellement la grippe - infection à virus influenza A ou B - que dans 20 % des cas.

7.1.2 Parcours du virus de la grippe dans l'organisme

La grippe est l'exemple même d'une maladie locale, **localisée à l'arbre respiratoire**, bien qu'on observe des signes généraux très diffus et très intenses. Le virus, qui est un virus à enveloppe, fragile, **pénètre** dans l'organisme par **inhalation** des microgouttelettes projetées par les personnes infectées ; il se multiplie aussitôt dans l'**arbre respiratoire cilié qui va du nez jusqu'aux bronchioles**. L'infection ne va pas au delà, dans les formes habituelles. Le virus ne se multiplie pas dans



l'alvéole. En profondeur, il ne dépasse pas la membrane basale. Sauf exception, ***il n'y a pas de virémie***. Donc, la multiplication virale reste localisée à la porte d'entrée du virus dans l'organisme. **D'où la brièveté de l'incubation, 1 à 2 jours**. Cette multiplication locale donne **une nécrose de l'épithélium respiratoire cilié**, donc des lésions intenses, mais réversibles. Cette nécrose s'accompagne d'hypersécrétion de mucus bronchique et d'une hypertension modérée dans la petite circulation.
Cette nécrose explique la toux, l'épistaxis inconstante. **On pense que fièvre et myalgies sont dues à la sécrétion de cytokines, d'interféron** (l'administration médicale d'interféron donne de fait une fièvre brutale et des myalgies pseudogrippales) et d'interleukine 6.
Cela étant, pour une infection grippale cliniquement exprimée, il y a 3 à 9 ***infections asymptomatiques.***
A l'opposé, la grippe tue parfois. **Les épidémies de grippe se traduisent toujours par un excès de décès**. On estime la **mortalité moyenne** de la grippe à **0,1 %**
Rappel sur la notion d'***organe-cible***. On appelle organe-cible d'un virus le ou les organes dont l'infection est à l'origine des signes cliniques caractéristiques de la maladie. Ainsi, la corne antérieure de la moelle pour les poliovirus et non la muqueuse digestive pourtant infectée mais cliniquement muette ; **l'épithélium respiratoire cilié pour les virus de la grippe** ; les glandes salivaires, les glandes génitales, les méninges pour le virus des oreillons et non la muqueuse respiratoire qui représente pourtant la porte d'entrée, muette, du virus.
Dans les **maladies virales localisées**, à incubation courte, **porte d'entrée et organe cible sont confondus** : grippe, gingivostomatite herpétique. Dans les maladies virales généralisées, les organes cibles sont à distance de la porte d'entrée du virus, d'où l'incubation longue.

7.1.3 Morts par grippe

Habituellement 0,5-1 $\times 10^6$ par an, dont 1500 en France, mais bien plus en cas de pandémie.

1. Elles s'expliquent parfois par une **surinfection bactérienne** : la nécrose de l'épithélium respiratoire cilié et l'hypersécrétion de mucus font de l'arbre respiratoire l'**équivalent d'un tube de culture pour bactéries**, d'autant que les macrophages infectés par les virus grippaux ont un pouvoir phagocytaire diminué. D'où la possibilité de surinfection à *Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Neisseria*, c'est-à-dire des bactéries commensales de l'arbre respiratoire supérieur qui profitent de la destruction du « tapis mucociliaire » pour « faire une descente » dans l'arbre respiratoire inférieur, normalement stérile (grâce à ce tapis roulant). C'est surtout en cas de surinfection bactérienne que l'on voit le classique V grippal de la courbe thermique, et une hyperleucocytose à polynucléaires. **La pneumonie à *Staphylococcus aureus* est la surinfection la plus grave** (mortalité de 30 à 50 %). Cette surinfection bactérienne, qui est **difficile à prévoir**, n'explique qu'une proportion des morts par grippe.
2. Car dans la majorité des cas mortels, on a, à l'autopsie, une pneumopathie purement virale, la **pneumonie grippale primitive**, qui associe à la nécrose de la muqueuse respiratoire ciliée, un **œdème hémorragique massif**. Celui-ci remplit complètement les alvéoles, distend les poumons qui sont véritablement noyés.
   On connaît **des circonstances qui favorisent** l'apparition de cette pneumonie grippale maligne : ce sont tous les **états d'insuffisance cardiaque ou respiratoire** : les bronchites

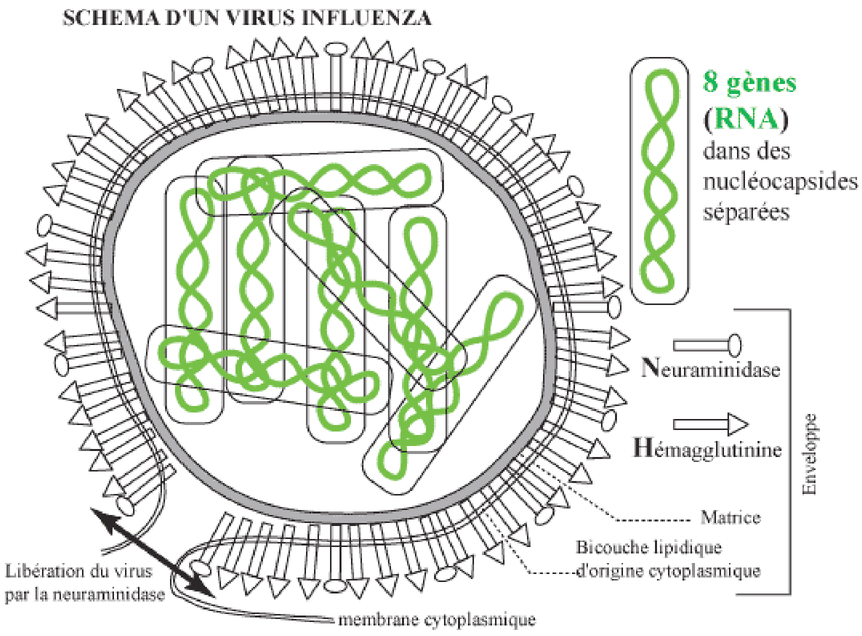
chroniques de l'adulte, la dilatation des bronches ou la mucoviscidose de l'enfant, les cardiopathies du sujet âgé ou les malformations cardiaques congénitales de l'enfant. **Ces sujets fragiles situés aux deux extrêmes de la vie** supportent mal l'hypersécrétion bronchique et la surcharge modérée de la petite circulation qui accompagnent l'infection grippale. ***La sécrétion inappropriée de cytokines*** **est également tenue responsable de la grippe maligne (« orage cytokinique »).**

Un autre catégorie de sujets risque plus que les autres la grippe maligne : ce sont les **femmes enceintes** qui ont, à l'état physiologique en cours de grossesse, une surcharge de la petite circulation.

Il reste que bon nombre de pneumonies grippales mortelles surviennent sans cause favorisante connue, chez des **sujets en pleine force de l'âge**, sans explication.



7.1.4 Virus de la grippe ou virus influenza et modifications antigéniques

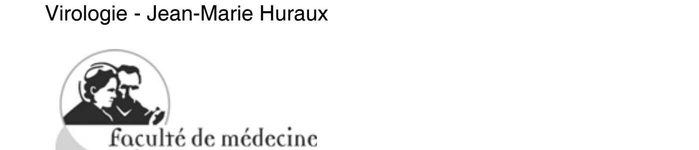


MODIFICATIONS GENETIQUES ET ANTIGENIQUES DES VIRUS INFLUENZA
Sont concernées les glycoprotéines d'enveloppe, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)

	Cassures/Sauts	Glissements/Dérive
Types concernés	type A	types A et B
Mécanismes	réassortiment (échanges) de gènes avec les v. influenza A animaux (oiseaux aquatiques)	mutations ponctuelles
Modifications antigéniques	majeures	mineures
Conséquences		
taxonomiques	émergence de nouveaux sous-types A	émergence de nouveaux variants
immunitaires	pas d'immunité croisée entre 2 sous-types A	immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs
épidémiologiques	pandémie, tous les 10 à 30 ans	épidémie limitée, tous les ans
vaccinales	péremption du vaccin	vaccin encore valide

Cours VII - illustration 1/3

Les virus influenza appartiennent à la **famille des *Orthomyxoviridae*.**
Ce sont des virus à **ARN**, ARN en **8 molécules distinctes, ce qui favorise considérablement les réassortiments génétiques**. Ces ARN sont dans une capside protéique tubulaire (symétrie hélicoïdale) en huit morceaux.
Il existe **trois types de virus grippaux** distincts par l'antigénicité de leurs protéines de capside : les virus influenza A, les virus influenza B et les virus influenza C (ces derniers pour mémoire, car ils ne donnent pratiquement que des infections inapparentes).



Les virus de la grippe ont une enveloppe ou **péplos** (comme tous les virus humains à capside tubulaire), péplos dérivé de la membrane cytoplasmique. Donc, ils sont transmis directement, par voie respiratoire, par **inhalation** en face de sujets infectés.
Il est important d'étudier la structure détaillée de ce péplos. Il porte **deux sortes de spicules**, qui sont des glycoprotéines virales : les spicules d'**hémagglutinine**, en abrégé **H**, et des spicules de **neuraminidase**, en abrégé **N**. Ce sont des antigènes viraux. Ces structures jouent un rôle dans la multiplication virale. **L'hémagglutinine** intervient pour **l'attachement** du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules à infecter et pour la **fusion** du péplos à la membrane cytoplasmique. La **neuramidase** joue un rôle au moment du **détachement** des bourgeons lors de la formation des nouveaux virus et d'autre part elle **lyse le mucus bronchique** qui a des propriétés antivirales **(voir plus loin illustration VII-3 (voir page 178)).**
L'infection produit des **anticorps contre l'hémagglutinine**, et des anticorps **contre la neuraminidase**. Ces anticorps vont s'opposer à la multiplication virale ; ils sont donc **neutralisants** et cela a des implications épidémiologiques.
Après une épidémie de grippe, l'hiver suivant, la plupart des sujets ont des anticorps anti-H ou anti-N. Cela crée dans la population humaine une barrière immunitaire vis-à-vis du virus de l'épidémie précédente. C'est alors que les virus influenza utilisent leur faculté d'adaptation, surtout les virus influenza A. Quelque part dans le monde, en Chine Centrale le plus souvent, apparaît un mutant, un virus influenza A nouveau qui va pouvoir surmonter la barrière immunitaire, grâce à une modification antigénique de la neuraminidase ou de l'hémagglutinine.
Ces modifications par mutation comportent deux niveaux, des mutations radicales qui changent complètement la constitution antigénique de la neuraminidase ou de l'hémagglutinine et des modifications plus légères.

Grippe aviaire en décembre 2006

Les 261 cas d'infections humaines potentiellement mortelles (157 décès) à virus aviaire A H5N1 ne constituent pas une épidémie puisqu'il n'y a pas de transmission interhumaine.
Le risque que cette épidémie aviaire conduise à une épidémie de grippe humaine de grande envergure (pandémie) suscite **diverses questions**, les plus importantes étant **sans réponses**.

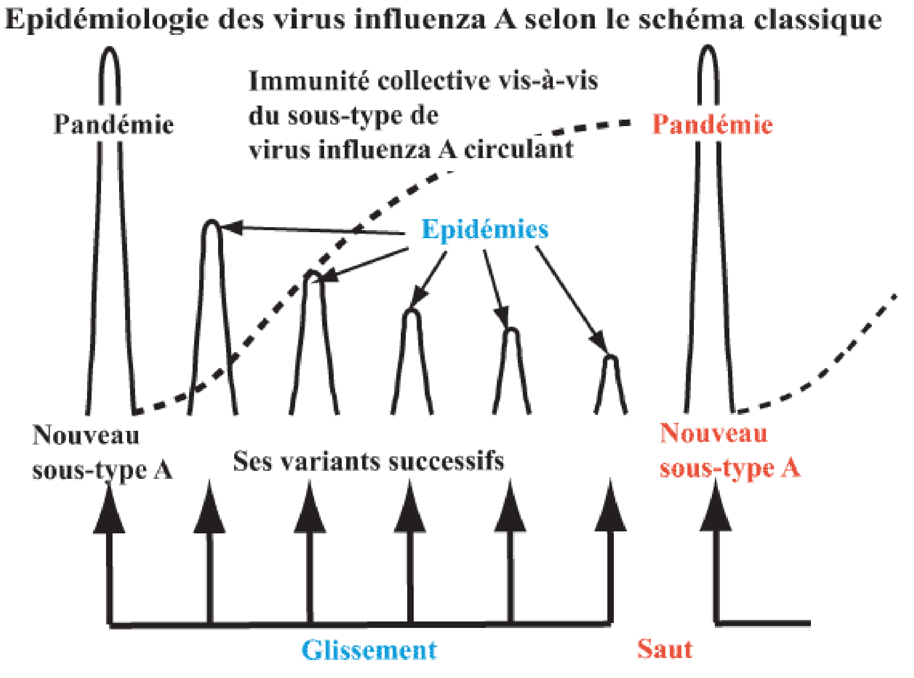
Ce qu'on sait

La souche aviaire A H5N1 actuelle est particulièrement virulente pour la volaille.
Les pandémies humaines sont dues à des sous-types A nouveaux venant de réassortiments entre souches aviaires et souches humaines.
Ceux-ci ont mis en jeu les hémagglutinines H1, H2 ou H3, et les neuraminidases N1 ou N2.
Il existe chez les oiseaux sauvages d'autres hémagglutinines et neuraminidases (H4-16 et N3-9).
Les réassortiments entre souches aviaires et humaines menant aux nouveaux sous-types A humains cause de pandémie se font essentiellement chez le porc.
Les pandémies humaines de 1918, 57 et 68.ont tué environ 40, 1 et 1 millions de personnes.
L'oseltamivir (Tamiflu) est actif sur les souches A connues; son usage incontrôlé sélectionnerait des souches résistantes.
Les vaccins humains actuels sont inefficaces sur les souches A H5N1.

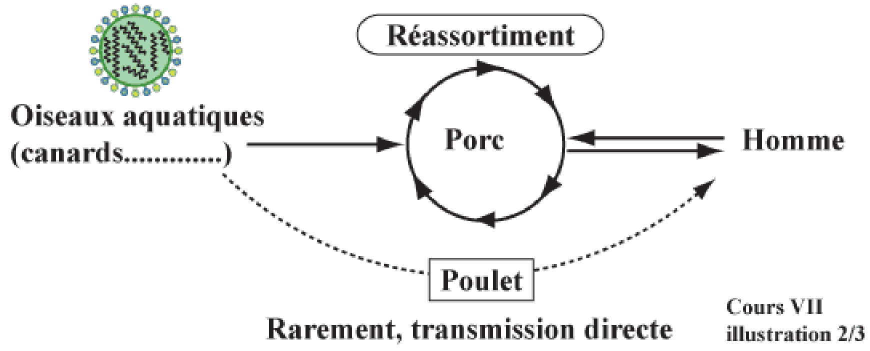
Ce qu'on ignore

À quand la prochaine pandémie humaine ?
Combien de morts ? 1 million, 40, plus ?
Avec une souche H5N1 ? Ou une autre ?
La souche aviaire actuelle serait-elle capable de réassortiment avec une souche humaine pour donner un nouveau sous-type A ?
Ce dernier serait-il alors très virulent, capable de donner une pandémie ? Ou bien peu virulent ?
Les hémagglutinines H1, H2 et H3 et les neuraminidases N1 et N2 sont-elles les seules capables de donner des souches épidémiques chez l'homme ? Comme ce fut le cas jusqu'à présent.

Cours VII illustration 1bis



Ce schéma classique a été remis en cause depuis la réapparition de souches A H1N1 qui n'a pas éliminé les souches A H3N2, de sorte que chaque année cocirculent désormais tois souches : A H1N1, A H3N2 et B



1. Les modifications **radicales** sont ce qu'on appelle une « **cassure** » ou « ***saut*** » antigénique. Ainsi, les premiers virus influenza A isolés en 1933 avaient une hémagglutinine H0, une neuramidase N0. En 1947, est apparu un virus influenza A H1N1. En 1957, un virus influenza A H2N2 (grippe asiatique). En 1968, un virus influenza A H3N2 (grippe de Hong Kong).
   Ces modifications antigéniques **majeures** de la neuraminidase ou de l'hémagglutinine ne concernent **que les virus de type A**, et ont fait apparaître, à l'intérieur des virus de type A autant de **sous-types** différents, chaque sous-type nouveau remplaçant dans la population le sous-type précédent et créant une **pandémie** (épidémie de toute ou quasiment toute la population mondiale), puisque le virus est radicalement nouveau pour la population mondiale. Ain-



si la dernière pandémie a été celle de Hong Kong en 1968.

2. D'autre part, entre chaque saut antigénique, se produit un deuxième type de modification antigénique, qui modifie légèrement la neuraminidase N ou l'hémagglutinine H. C'est un **glissement** antigénique survenant tous les ans ou tous les deux ans. Ces modifications antigéniques **mineures** donnent, non pas des pandémies mais, tous les ans ou tous les deux ans, des **épidémies limitées** touchant une fraction seulement de la population. Ce glissement antigénique aboutit tout de même au fait que la souche de grippe A H3N2 de l'hiver 2005-2006, par exemple, est notablement différente de la souche A H3N2 initiale apparue en 1968. Les glissements antigéniques concernent **les virus influenza A et les virus influenza B.**
   Le glissement antigénique détermine l'apparition de **nouveaux variants**, alors que les sauts donnent de nouveaux sous-types.

Le substrat génétique des modifications antigéniques des virus grippaux est le suivant :
*Les **glissements** antigéniques*, modifications mineures, sont favorisées par l'instabilité génétique de l'ARN (par opposition au ADN) et le caractère infidèle des ARN polymérases virales (pas de mécanisme de relecture ni de correction d'erreur). Ils résultent du changement **ponctuel** de quelques **bases** nucléiques dans le gène correspondant à **l'hémagglutinine** ou/et le gène correspondant à la **neuraminidase** (2 ou 3 par an). Par glissement, apparaissent à l'intérieur du même sous-type, H3N2 par exemple, toute une série de **variants** qui s'éloignent progressivement de la souche d'origine : les variants A H3N2 actuels sont, comme on l'a dit, très différents de la souche A H3N2 initiale apparue en 1968.
*Les cassures antigéniques ou **sauts*** correspondent à des remaniements génétiques beaucoup plus importants que des mutations ponctuelles **(illustration VII-2)**. Ce sont des **« réassortiments » génétiques**, c'est à dire des **échanges complets** de gènes entiers. Ces échanges portant sur les gènes de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase se font **avec des virus influenza A animaux**, des porcs, des chevaux, des oiseaux aquatiques (canards). Les sauts aboutissent à l'apparition de **nouveaux sous-types** à l'intérieur du type A. Le réservoir des virus influenza A est constitué par les **oiseaux aquatiques, domestiques ou sauvages, migrateurs**, ces animaux ne manifestant pas de maladie. Le **porc**, qui a des récepteurs à la fois pour les virus influenza A aviaires et pour les virus influenza A humains, est un **hôte intermédiaire**, le creuset où se font les réassortiments génétiques. Les nouveaux sous-type A et donc les nouvelles pandémies naissent généralement en **Chine rurale** où voisinent à l'étroit hommes, cochons et canards (cf menus des restaurants chinois). Cependant, des passages directs de souches aviaires à l'homme sont possibles (grippe du poulet à Hong Kong en 1997 puis 1999, au Viêtnam en 2004). Il n'y a pas de virus influenza B animaux [avec la réserve que les phoques pourraient constituer des hôtes potentiels de virus influenza B] et donc pas de sauts pour les virus influenza B humains qui ne font que glisser. On a pu prouver récemment que la souche de grippe A espagnole de 1918 avait une origine aviaire. Cela étant, on n'a pas d'explication simple à son redoutable pouvoir pathogène. La virulence des virus de la grippe est probablement polygénique.
En pratique, pour se protéger d'une épidémie, il faudrait que la souche de virus contenue dans le vaccin soit la souche de l'épidémie, mais c'est difficile en pratique car on n'a souvent pas le temps au cours de l'hiver d'isoler la souche épidémique, de l'identifier, de préparer le vaccin, de le contrôler et de le diffuser à toute la population susceptible d'être atteinte. Cette **course contre la montre** mène généralement au mois de mars et l'épidémie est passée. Pendant l'année du saut, on est en manque de vaccin efficace.
On ne peut donc que prendre la souche de l'épidémie précédente qui protège partiellement pour



l'hiver suivant, à condition qu'il n'y ait pas eu entre-temps de saut antigénique. **En cas de saut antigénique, les vaccins dont on dispose sont complètement périmés.**
Si on voulait bien faire, il faudrait **prévoir**. Or, c'est bien difficile car, par exemple, **en 1977-78** les choses ne se sont pas du tout passées comme d'habitude et les **virus influenza A ont déjoué les prévisions des épidémiologistes** sur deux points importants.

1. Il y a eu **coexistence de deux sous-types de virus influenza A** en circulation : une souche H3N2, très modifiée par rapport à la souche H3N2 de 1968 mais appartenant néanmoins au sous-type H3N2 et surtout une souche du sous-type H1N1 qui avait prévalu de 1947 à 1957 est **réapparue**. Il s'agit là de la **résurgence d'un sous-type historique, « fossile », éteint en 1957**. Entre temps, où étaient passées les souches H1N1, si ce n'est dans les souchiers des laboratoires ? Pourquoi et comment sont-elles réapparues ? **La règle qui voulait qu'un sous-type chasse le précédent n'a pas été vérifiée et depuis 1977 on isole tous les ans des souches A H3N2 et A H1N1.**
2. On avait prévu dès la réapparition du sous-type H1N1 que cette souche allait infecter tous les sujets nés après 1957 (< 22 ans) et entraîner dans ce groupe d'âge une véritable pandémie. Or, l'hiver 1977-78 a été caractérisé par une épidémie de grippe fort discrète, même chez les jeunes.

Il faut en conclure que **nous ne comprenons que partiellement l'épidémiologie de la grippe** et la politique de vaccination s'en ressent fortement.
Depuis 1977 circulent, en France et ailleurs, simultanément trois sortes de souches de virus grippaux :

1. des souches de grippe **A H3N2**, variants très éloignés de la souche d'origine de 1968 : nous sommes peut-être en fin de glissement, menacés par l'apparition prochaine d'un saut antigénique. L'avenir le dira.
2. des souches de grippe **A H1N1** qui, comme les souches H3N2, « glissent » tous les ans ou tous les 2 ans.
3. des souches de grippe **B**, qui « glissent » plus lentement.

Les vaccins grippaux sont donc trivalents depuis 1977.
Une grande question à deux volets : à quand la prochaine pandémie, inévitable, et quelle en sera la gravité (comme en 1918 ou comme en 1968 seulement) ? La grippe du **poulet** à virus **A H5N1** qui en 1997 a donné quelques cas d'infections humaines mortelles à Hong-Kong a fait trembler. Mais ses capacités épidémiologiques chez l'homme se sont en fait révélées très limitées, peut-être grâce à l'abattage de millions de poulets immédiatement entrepris à Hong-Kong. Un nouveau virus du poulet, A **H9N2**, a infecté quelques Chinois en Avril 99. Affaire **à suivre**. Aux Pays Bas en 2003, un virus **A H7N7** venant des mouettes et responsable d'une épidémie sévère de peste aviaire chez les poulets est passé à l'homme avec plus de cent cas de conjonctivite mais aussi deux cas de syndromes grippaux dont un mortel. **Début 2004 au Viêtnam**, nouvelle alerte à la grippe du poulet **A H5N1** avec quelques cas humains sévères. **On redoute « l'humanisation » de ces souches de grippe aviaire, c'est-à-dire l'acquisition du pouvoir de passer d'homme à homme** (revoir illustration 1bis).

7.1.5 Diagnostic au laboratoire

(revoir illustration II-8 (voir page 83)

7.1.5.1 Détection du virus

A partir des **sécrétions nasales** prélevées au tout début de l'évolution, par **écouvillonnage** (et non par prélèvement au niveau de la gorge qui n'est pas tapissée par l'épithélium respiratoire cilié !). Ces virus sont fragiles, d'où l'importance du milieu de transport.

1. ***Inoculation pour isolement***. Elle se fait en culture cellulaire, mais pas sur n'importe quelle culture de cellules, par exemple sur cellules MDCK. Les cellules KB ne conviennent pas. Un autre système cellulaire utilisable est représenté par l'**œuf de poule embryonné**, inoculé dans la cavité **amniotique**, c'est-à-dire dans la poche où débouchent les voies respiratoires de l'embryon.
   La multiplication virale est décelée par l'**apparition d'une hémagglutinine** dans le liquide de culture, dans le liquide amniotique, et les virus influenza sont typés très facilement en inhibition de l'hémagglutination (IHA).
2. Une autre façon de détecter le virus consiste à ***détecter des antigènes viraux***. Il existe des **méthodes d'immunocytodiagnostic rapide**, consistant à rechercher dans les cellules desquamées du tractus respiratoire l'existence d'une **fluorescence à l'aide d'immunsérums** antivirus influenza A ou B conjugués à la fluorescéine. On peut également recourir sur les sécrétions respiratoires à une **technique immunoenzymatique**, soit classique sur support solide (**ELISA**), soit ultrarapide sur une membrane filtrante (« **savonnette** »).
3. La détection d'acides nucléiques viraux, par **RT-PCR** par exemple, est une méthode très sensible mais encore réservée actuellement à des laboratoire spécialisés.

7.1.5.2 Sérodiagnoctic

On dispose de 4 réactions pour le sérodiagnostic :

1. La réaction de neutralisation.
   Elle existe toujours en virologie et elle est toujours très sensible et très spécifique (de sous-type et même de variant). Ainsi, elle distingue les anticorps vis-à-vis d'un sous-type donné et même vis-à-vis d'un variant donné. Elle a l'inconvénient d'être fastidieuse
2. La réaction de fixation du complément
   Elle a l'avantage d'être de réalisation commode. Elle est peu sensible (chez l'enfant, il est fréquent qu'elle ne détecte aucune élévation du titre des anticorps). Sa spécificité est large : spécificité de type, soit A, soit B. Elle ne distingue pas les anticorps vis-à-vis des différents sous-types d'un même type. Elle met en jeu l'antigène de nucléocapside interne ; il est commun à tous les virus influenza d'un même type, par exemple à tous les virus influenza de type A, qu'il s'agisse des sous-types H0 N1, H1 N1 ; H2 N2 ou H3 N2, et, s'il apparaissait demain, d'un nouveau sous-type A (H4 N3 ?). Contrairement aux antigènes du péplos (H et N), cet antigène nucléocapsidique varie peu.
3. L'IHA a les mêmes avantages que la neutralisation : sensibilité, spécificité étroite de sous-type et même de variant, et de plus, sa réalisation est très simple
4. La technique ELISA, très commode, automatisable.

De toute façon, le sérodiagnostic doit porter sur une paire de sérums, S1 prélevé le plus tôt possible la première fois où l'on voit le malade, et **S2 prélevé trois semaines plus tard**. Un délai de 2 semaines est insuffisant pour une maladie à incubation courte. On recherche une élévation du taux des anticorps d'au moins 1 à 4 à l'examen simultané de deux sérums. Le résultat du sérodiagnostic parvient donc toujours au moment de la convalescence, d'où son **absence d'intérêt pour le patient**. Rappelons qu'un sérodiagnostic portant sur un seul sérum n'a aucune valeur diagnostique d'infection actuelle ; il n'a d'**intérêt** qu'**épidémiologique**. **Dans le cas de la grippe il faut privilégier l'isolement et le diagnostic rapide.**

7.1.5.3 Indications

Quand est-il intéressant de faire un diagnostic virologique exact par examen de laboratoire, au cours de la grippe ? D'abord dans toutes les **formes graves**. Mais aussi dans les **formes banales** où il est nécessaire, dans une visée épidémiologique, de procéder **sur quelques cas** à l'isolement du virus, pour étudier les modifications antigéniques éventuelles au Centre National de la Grippe de l'Institut Pasteur de Paris ou celui, de Lyon, cela **pour actualiser les vaccins**. Enfin, quand les cliniciens font une **étude particulière à visée cognitive**, par exemple, l'étude de l'efficacité d'un vaccin antigrippal ou d'une chimiothérapie antivirale, il faut, pour que les conclusions de telles études soient valables, que le diagnostic de grippe soit confirmé, et **seul le laboratoire** peut apporter cette confirmation.

7.1.6 Traitement et prévention de la grippe

7.1.6.1 Traitement symptomatique

Le traitement est essentiellement symptomatique. **Pas d'antibiothérapie à visée préventive pour éviter la surinfection bactérienne** : elle n'a pas prouvé son efficacité. En revanche, une antibiothérapie est prescrite si l'on a des signes objectifs en faveur d'une surinfection bactérienne débutante : persistance de la fièvre au delà des trois jours habituels (*a fortiori* V grippal), expectoration devenant purulente, apparition de signes de signes de pneumonie ; c'est alors une antibiothérapie *a priori* active sur *Streptococcus pneumoniae* et sur *Haemophilus influenzae*, comme l'association amoxicilline + acide clavulanique (augmentin) ou, moins communément, céphalosporines de 1ère génération. Rappelons que les sujets fragiles bénéficient de la vaccination antipneumococcique, en mesure d'éviter certaines surinfections graves.

7.1.6.2 Vaccination

Voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261.
La vaccination n'est pas parfaite. Son taux de protection a été évalué entre 40 et 80 %, ce qui n'est pas à négliger.

$$\frac{(\%\ \text{de grippés dans le groupe témoin}) - (\%\ \text{de grippés chez les vaccinés}) \times 100}{(\%\ \text{de grippés dans le groupe témoin})}$$

La grippe est la dernière des grandes maladies **pandémiques** des temps passés que l'**on ne sait pas contrôler**. Cependant, fait réconfortant, une méta-analyse portant sur 20 études a indiqué une **réduction par la vaccination de 68 % des morts** par grippe.
On dispose d'un vaccin tué formolé, qui contient les deux souches récentes de virus grippal A (H1 N1 et H3 N2) et une souche récente de virus grippal B. **Son efficacité est limitée (mais réelle)** pour deux raisons. Le vaccin se trouve toujours « **en retard d'une mutation** » et si cette mutation donne une cassure, le vaccin disponible ne vaut plus rien. D'autre part, c'est un vaccin qui, injecté, par voie sous-cutanée ou IM, **suscite surtout des anticorps dans le sang**, et **peu d'IgA dans les sécrétions respiratoires**. Donc, il protège pas très bien la seule zone où les virus grippaux se multiplient, c'est-à-dire l'épithélium respiratoire cilié. Enfin, il faut recommencer la vaccination tous les ans, car la protection apportée est brève, et de toutes façons le virus change tous les deux ans.
Dans ces conditions, la vaccination n'est pas obligatoire. Il est cependant ***conseillé*** de la faire chez des sujets à risque que sont les **insuffisants cardiaques** et les **insuffisants respiratoires chroniques** de **tous âges** (le jeune enfant atteint de mucoviscidose comme le sujet d'âge mûr atteint d'emphysème, le jeune atteint de cardiopathie congénitale comme l'adulte atteint de cardiopathie dégénérative), les sujets fragiles (transplantés, dialysés …), les **vieillards**, et les **femmes enceintes**... et **tous ceux qui la demandent** pour tenter d'éviter la grippe. Enfin, la vaccination des personnels soignant des sujets fragiles est tout à fait recommandée dans l'intérêt de ces derniers : « **vaccination altruiste** » qui a pu dans certaines communautés réduire la mortalité par grippe chez les patients.
L'avenir de la vaccination est peut-être dans des préparations antigéniques élaborées pour administration par voie nasale. Un vaccin vivant par souche atténuée après passages en culture de cellules à 25°C (souche adaptée au froid) est à l'essai en administration par voie nasale.

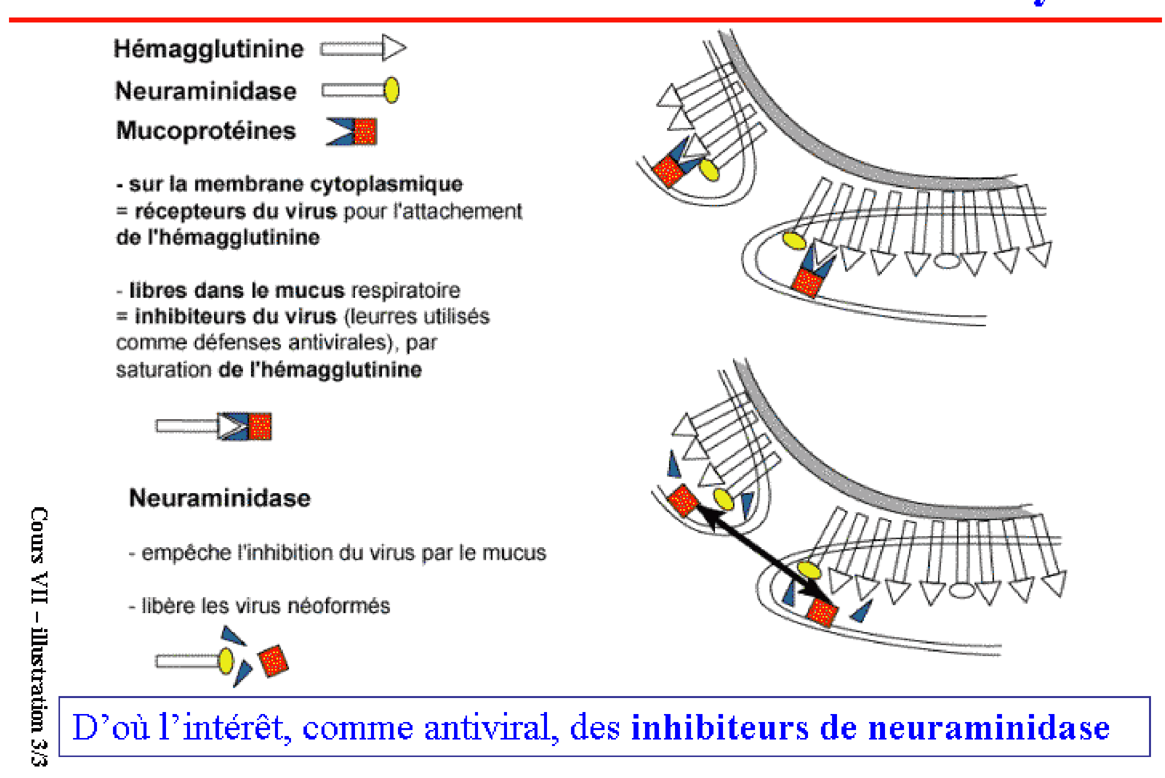
7.1.6.3 Rimantadine

C'est une substance antivirale qui agit sur la pénétration et la décapsidation des virus, par voie orale. Sa cible est la protéine de matrice M2 qui tapisse intérieurement l'enveloppe virale. Elle est active sur les souches de grippe A mais non de grippe B, et surtout à titre **préventif**. Ce produit peut donner des syndromes dépressifs et des troubles du sommeil et des troubles de la marche, en particulier chez les personnes âgées, mais au total il n'est pas si mal toléré. Il faudrait l'utiliser **en cas de menace de grippe A par nouveau sous-type chez des sujets particulièrement fragiles.**
Le traitement se fait par voie orale, tant que dure la vague épidémique.
En traitement curatif la Rimantadine ne donne que des résultats modestes mais significatifs : abrègement de 24 heures de la symptomatologie, ce qui pour une maladie aussi courte que la grippe (3 à 4 jours de manifestations aiguës) n'est pas très spectaculaire.
Les virus de la grippe A, en raison du manque de fidélité de l'ARN polymérase virale, sélection-



nent aisément des mutants résistants. Cela joint aux effets secondaires et à des ventes modestes a fait arrêter la commercialisation du produit.

7.1.6.4 Zanamir et oseltamivir



Ces produits nouveaux sont des **inhibiteurs de la neuraminidase** des **virus de la grippe A comme de la grippe B**. Le Zanamivir est administré en pulvérisation par voie respiratoire (risque de bronchospasme chez les personnes asthmatiques) et l'Oseltamivir per os (Tamiflu).
Ces inhibiteurs de la neuraminidase ont une activité curative modeste sur la grippe déclarée, en raccourcissant la durée des symptômes. L'activité est plus nette à titre préventif.
Il faudra avoir des grands stocks de ces antiviraux, pour le cas où surviendrait une pandémie.

7.1.6.5 Au total

Les communications faites dans la presse à propos de ces deux nouveaux antiviraux ne doivent pas faire perdre de vue **que le principal moyen de prévention - en partie efficace - des complications de la grippe est la vaccination**. La **chimiothérapie** par Zanamivir ou Oseltamivir (Tamiflu), voire Rimantadine, est indiquée à titre **préventif** pour les **personnes à risque de complications** de grippe qui n'auraient pas été vaccinées ou qui répondent mal à la vaccination (immunodéprimées), et à titre **curatif** pour les **mêmes personnes** si elles déclaraient la grippe.

7.1.7 Points importants

- La grippe A et la grippe B sont dûes à des virus à **ARN segmenté**, chaque segment correspond à un gène. Ils sont **enveloppés** et portent deux sortes de spicules glycoprotéiques, **l'hémagglutinine** et la **neuraminidase** qui toutes deux suscitent des anticorps neutralisants, protecteurs.
- La grippe est une infection virale **localisée**, ayant pour **organe-cible l'épithélium respiratoire cilié**, peu accessible à la vaccination.
- D'autant que les virus grippaux sont sujets à des **variations antigéniques : sauts** pour les virus influenza A et **glissements** pour les virus influenza A et B.
- Les **sauts** ont pour origine des **réassortiments** de gènes entre souches de **virus influenza A humains et animaux.**
- Ce réassortiment se fait **généralement par une infection mixte chez le porc** : des souches aviaires, provenant initialement d'oiseaux aquatiques domestiques (canards) ou sauvages (oiseaux migrateurs), passent au porc où elles rencontrent des souches humaines ayant infecté ce dernier. Le porc est donc, jusqu'à présent le creuset des réassortiments qui ont mené aux pandémies de grippe A.
- Cependant, des **cas sporadiques de passage de souches aviaires (grippe du poulet) directement à l'homme, sans passer par le porc** ont été récemment observés en Asie, avec quelques cas mortels, mais sans passage d'homme à homme jusqu'à présent.
- Quoiqu'il en soit, on a toute raison de **redouter à court ou moyen terme une humanisation, indirecte *via* le porc ou même directe, des souches aviaires** qui, les rendant capables de passer d'homme à homme, entraînera une **pandémie dévastatrice**, peut-être équivalente à à celle de 1918.
- Les **réseaux de surveillance épidémiologique de la grippe** pour isolement et caractérisation des nouvelles souches mobilisent des médecins de famille. Ils sont indispensables à la préparation de vaccins actualisés.
- Ces **vaccins** sont **trivalents (AH3N2, AH1N1 et B)**, à administrer tous les ans aux **sujets fragiles** et à leurs **personnels soignants**.
- **Le potentiel de nuisance** des virus influenza est **imprévisible** mais **redoutable.**


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 8

Les virus respiratoires - 2ème partie. Les virus des oreillons, de la rougeole, de la rubéole

8.1 Virus respiratoires (2ème partie)

Après les virus influenza, il reste à traiter sous le chapitre « virus respiratoires » les virus para-influenza (PIV), le virus respiratoire syncytial (RSV), les coronavirus humains banals et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), et les rhinovirus.
PIV et RSV appartiennent à la famille des *Paramyxoviridae* qui est voisine de la famille des *Orthomyxoviridae* (virus de la grippe ou influenza) et qui comprend aussi le virus des oreillons et le virus de la rougeole. Les coronavirus appartiennent à une famille très différente, celle des *Coronaviridae*. Quant aux rhinovirus, ils appartiennent à la famille des *Picornaviridae*.

8.1.1 Généralités sur la famille des *Paramyxoviridae*

Aux côtés de la famille des *Orthomyxoviridae* (virus influenza), la famille des *Paramyxoviridae* comporte **deux sous-familles** :

— les *Paramyxovirinae* avec les virus para-influenza (genre *Respirovirus*), le virus des oreillons (*Rubulavirus*) et le virus de la rougeole (*Morbillivirus*) ;
— les *Pneumovirinae* avec le virus respiratoire syncytial ou virus RS.

8.1.1.1 Structure

Tous sont des virus à **ARN**, à capside tubulaire, **enveloppés**. Cette enveloppe ou péplos dérive de la membrane cytoplasmique, par bourgeonnement et porte des spicules de **glycoprotéines** qui interviennent dans **l'attachement et la pénétration**.
Sauf dans le cas du VRS, ces spicules sont doués de propriétés hémagglutinantes, tandis que les cellules infectées hémadsorbent. Hémagglutination et hémadsorption s'observent donc avec tous ces virus à l'exception du virus RS.
Chez ces virus, on ne voit **pas de variations antigéniques importantes dans le temps**, rien qui ressemble aux cassures et glissement des virus de la grippe. Les sérotypes sont relativement stables, fixés. D'où l'**absence de pandémie**. Mais on observe **tous les ans de petites épidémies durant la saison froide et humide.**

8.1.1.2 Transmission

Comme tous les virus à péplos, ce sont des virus **fragiles**. Leur transmission est **respiratoire**, interhumaine directe, favorisée par un temps froid et humide. Ils sont excrétés dans les sécrétions respiratoires mais pas dans les selles. Ils ne persistent pas longtemps dans l'environnement. Il n'y a pas de transmission hydrique, fécale-orale.
Les prélèvements pour isolements supportent mal le transport et sont à inoculer si possible au lit du malade, sinon à transporter rapidement au laboratoire dans de la glace ou bien à congeler dans la carboglace (-80°C).
Cependant, pour faire un diagnostic direct en immuno-fluorescence ou en immuno-peroxydase (**immunocytodiagnostic)** sur les cellules respiratoires desquamées, il suffit de transporter dans la glace le produit de l'aspiration naso-pharyngée ou de l'écouvillonage nasal et il ne faut surtout pas congeler le prélèvement (cela détruirait les structures cellulaires et empêcherait l'immuno-cytodiagnostic).
Dans l'organisme infecté, ces virus, entrés par inhalation, se multiplient dans l'épithélium respiratoire. **Pour les virus para-influenza et le virus RS, l'infection reste localisée** à l'arbre respiratoire, sans virémie, d'où une maladie locale à **incubation courte, respiratoire** haute ou basse. Pour les **virus des oreillons, le virus de la rougeole**, l'infection diffuse par **virémie** et l'on a une **maladie généralisée**, à **incubation longue.**
Toutes ces infections surviennent habituellement tôt dans **l'enfance.**

8.1.2 Les virus para-influenza

Ils sont 4, les virus para-influenza **1 à 4.**

8.1.2.1 Manifestations cliniques

A côté de **nombreuses infections inapparentes**, ces virus donnent, comme leur nom l'évoque, des infections assez voisines de la grippe, **localisées** à l'arbre respiratoire, à **incubation courte**. Ce sont des infections survenant dans la petite enfance, **des infections respiratoires surtout hautes, notamment des laryngites.**
Les virus para-influenza 1 à 4 sont de fait les principaux agents des laryngites aiguës de l'enfant



ou du nourrisson. Elles donnent, cliniquement de la fièvre avec une toux rauque, des modifications de la voix, enrouée, et **dans les formes sévères une dyspnée inspiratoire** (comme toutes les dyspnées laryngées).

8.1.2.2 Traitement de ces laryngites

Il comporte une succession de mesures graduées selon la gravité des signes. D'abord une association d'antipyrétique et de sédatif. Puis l'**humidification de l'atmosphère**. Si cela ne suffit pas, il faut donner des corticoïdes (1 ampoule de soludécadron i.m.) et dans les cas les plus graves, recourir à une intubation laryngée. Ne pas examiner la gorge à l'abaisse-langue en cas de laryngite aiguë sous-épiglottique, du fait d'un risque de spasme laryngé.

8.1.2.3 Diagnostic virologique

1. **Indications** : Il n'est intéressant que pour les **formes sévères** ou lorsqu'on procède à une **enquête épidémiologique** ou **thérapeutique.**
2. **Isolement**
   C'est l'isolement des virus dans les sécrétions respiratoires, non dans les selles. Ils se multiplient en cultures de cellules courantes, donnant souvent un ECP fait de syncytiums avec inclusions cytoplasmiques et toujours une hémadsorption. La seule difficulté à l'isolement de ces virus vient de leur fragilité.
3. **Sérodiagnotic**. Il n'a pas d'intérêt en pratique médicale courante.
   Il faudrait examiner simultanément deux sérums, précoce et tardif, à la recherche d'une élévation significative du taux des anticorps, soit une variation d'au moins 1 à 4. Il n'y a pas un antigène commun entre les 4 virus para-influenza, mais une certaine parenté antigénique, de sorte que l'infection par l'un de ces virus donne souvent une séroconversion vis-à-vis de plusieurs virus para-influenza. Mais il n'y a pas à proprement parler d'antigène de groupe, pas de réaction de groupe : il y a 4 sérodiagnostics para-influenza distincts, ce qui en fait une procédure lourde. Par ailleurs, la nécessité d'examiner simultanément 2 sérums, précoce et tardif fait que le résultat ne viendrait qu'à la convalescence et ne changerait donc rien à la prise en charge du patient.
4. **Diagnostic direct rapide** : détection d'antigène par examen en **immunofluorescence ou immunoperoxydase des cellules respiratoires desquamées** (frottis nasal ou aspiration naso trachéale). Cet **immunocytodiagnostic** est **à privilégier**. Il a l'intérêt, outre sa rapidité, d'être praticable sur des prélèvements transportés simplement dans de la glace, sans congélation.

8.1.2.4 Vaccination

PAS DE VACCIN DISPONIBLE NI DE CHIMIOTHÉRAPIE VALIDÉE.



8.1.3 Virus respiratoire syncytial

Noter le deuxième y comme dans cytologie.

8.1.3.1 L'infection

Il donne des **infections localisées à l'arbre respiratoire**, particulièrement chez le tout jeune enfant. A l'âge de 2 ans, presque tous les enfants ont rencontré ce virus. **Les trois-quarts des bronchiolites du nourrisson sont dus au virus RS**. Ce virus donne aussi des **pneumonies du nourrisson**. Ces manifestations respiratoires basses surviennent par **épidémies tous les hivers**, entraînant alors (avec les diarrhées concomitantes à rotavirus) une surcharge d'activité des pédiatres et des infections nosocomiales. Chez certains nourrissons, en particulier les prématurés, elles sont très sévères, entraînant une insuffisance respiratoire aiguë qui oblige à des mesures de réanimation. La mortalité est alors de 2 %.

On distingue des souches de groupe A et des souches de groupe B, qui généralement circulent simultanément dans la population.

Par ailleurs, une infection à virus RS est souvent retrouvée dans les poumons à l'autopsie de **nourrissons morts subitement**. Ce n'est probablement là qu'un facteur déclenchant sur fond de tendance à l'apnée du sommeil.

D'autre part, il est remarquable que ce virus RS infecte des enfants très jeunes qui, pour la plupart, ont encore des anticorps maternels.

Il donne aussi des **réinfections** chez les adultes en contact avec de jeunes enfants. Ces adultes, sauf état d'immunodépression, ne font habituellement qu'une infection respiratoire bénigne. Une infection **sévère** peut s'observer chez les adultes **immunodéprimés** ou chez les **vieillards** où la période d'épidémie à virus RS est à l'origine d'un **excès de mortalité.**

L'infection à virus RS est, comme la grippe, un sérieux problème de santé publique.

8.1.3.2 Diagnostic au laboratoire

1. Le virus se multiplie en culture de cellules courantes en donnant des syncytiums (comme son nom l'indique) avec inclusions cytoplasmiques. Ce virus est encore plus fragile que le virus de la grippe, de sorte qu'il faudrait inoculer les cultures au lit du malade.
2. En fait, il faut **privilégier le diagnostic rapide**, sur les sécrétions respiratoires, avec plusieurs techniques disponibles. 1/ **L'immunocytodiagnostic** : on soumet les cellules des sécrétions respiratoires obtenues par frottis nasal (ou aspiration trachéale ou bronchique chez les enfants intubés) à un immunsérum fluorescent anti-virus RS, et en cas d'infection à virus RS on observe une fluorescence du cytoplasme qui traduit la présence d'antigène viral en **immunofluorescence**. 2/ On peut également recourir à une **technique immunoenzymatique** classique sur support solide (**ELISA**), ou encore 3/ à une technique immunoenzymatique ultra rapide par immunofitration sur membrane (« **savonnette** »). **3/ La RT-PCR** reste pour le moment cantonnée aux laboratoires spécialisés en virologie.
3. Le sérodiagnostic n'a pas d'intérêt.
   La séroconversion est inconstante : l'infection survient souvent sous anticorps maternels et l'enfant jeune répond mal en anticorps et, de toute façon, toujours tardivement, à la convalescence.

8.1.3.3 Traitement

Les infections respiratoires sévères à virus RS ont fait l'objet de traitements par aérosol de ribavirine, nucléoside antiviral à spectre large et assez toxique (sauf en aérosol). L'efficacité en est très discutée.

Un vaccin contre le virus RS serait très utile. Malheureusement nous n'en avons pas actuellement.

Un vaccin tué avait été préparé. Il suscitait des anticorps, mais ne protégeait pas, bien au contraire : il entraînait une **sensibilisation** des enfants qui, rencontrant ultérieurement le virus, développaient une maladie plus sévère que les sujets non vaccinés ! C'est à rapprocher du fait que bronchiolites et pneumonies du nourrisson de moins de 6 mois surviennent sous anticorps transmis de la mère.

Toutefois, l'administration d'**anticorps monoclonaux pour prévenir les épidémies de crèche** est à l'essai avec des résultats encourageants mais à un prix très élevé (30 000 F/enfant !). Comprenne qui peut !

8.1.3.4 Métapneumovirus humain

On a découvert en 2001 qu'une part des broncho-alvéolites du nourrisson est attribuable en fait à un virus voisin mais différent du virus RS, **le METAPNEUMOVIRUS HUMAIN.** Il est ubiquitaire, comme le virus RS, mais plus difficile à isoler en culture de cellules (d'où sa découverte tardive) et son principal test est la RT-PCR, si l'on tient à le reconnaître.

8.1.4 Coronavirus

1. Ce sont des virus à **ARN, enveloppés**, avec certaines **particularités** : le génome le plus long des virus à ARN (30 kb) ; de **très larges spicules** d'enveloppe, donnant à la particule virale un aspect en couronne ; une relative ***résistance dans l'environnement*** et la présence **dans les selles** (en rapport avec cette enveloppe particulière ?).
2. **Les coronavirus humains banals**. Ils comptent parmi les **agents du rhume**, derrière les rhinovirus. La difficulté de leur isolement en culture de cellules, la bénignité du rhume et l'absence de traitement antiviral font que le diagnostic virologique, hors enquêtes spécifiques, n'en est pas fait.
3. **SRAS-CoV**

   Le SRAS (SARS, en anglais)

   C'est la première menace de pandémie du troisième millénaire. Cette **pneumonie sévère**, apparue en novembre 2002 dans la province de Guangdong (ex Canton) en Chine, a diffusé jusqu'en avril 2003, touchant plus de 8000 personnes. Elle est due à un coronavirus nouveau, d'origine très probablement animale (la civette), les coronavirus humains déjà connus ne donnant que des rhumes. L'implication de ce nouveau virus (isolé initialement en culture de cellules Vero) comme agent du SRAS a été démontrée par la reproduction de la maladie chez le singe (cynomolgus).

   Physiopathologie

   Le SRAS diffère de la grippe par les caractères suivants : **mortalité plus élevée** (10 %) ; **incubation** plus longue (six jours, avec des extrêmes de 14 jours) ; **caractère généralisé de l'infection** (le virus est présent dans les sécrétions respiratoires, mais

aussi dans les urines, les selles, le sang) ; pic de multiplication virale relativement tardif (10 jours après le début des signes cliniques) ; **rareté des affections asymptomatiques ; fréquence de la pneumonie** plus grande **chez l'adulte** que chez l'enfant (comme pour la pneumonie de la varicelle) ; **contagiosité limitée** (deux à quatre cas secondaires par cas index, mais exceptionnellement beaucoup plus ; pour la grippe, c'est 5 à 10 cas, voire 15 en cas de pandémie) ; diffusion nosocomiale importante parmi le personnel (« maladie des blouses blanches ») ; enfin **contrôle possible de l'épidémie par des mesures d'hygiène** (isolement, quarantaine, bannissement des aérosols) dès que les cas sont reconnus.

Diagnotic virologique

Il est nécessaire. En phase aiguë, on recherche le génome viral par **RT-PCR en temps réel** sur les sécrétions respiratoires, les urines, les selles. Le diagnostic rétrospectif peut se faire par la recherche d'une séroconversion sur deux prélèvements sériques, précoce et tardif (IF ou ELISA… si le patient survit).

Traitement

Il n'y a actuellement pas de traitement antiviral validé. La question : cette épidémie liée à une **zoonose** peut-elle reprendre tous les ans ? Importance de la **surveillance** en Chine de la civette et autres animaux sauvages vendus sur les marchés et utilisés en plats cuisinés.

8.1.5 Rhinovirus

Les rhinovirus de la famille des *Picornaviridae*, petits virus à ARN, nus, sont très voisins des échovirus, mais ils sont **détruits à pH acide** et se multiplient préférentiellement à **32°C**. Donc ils ne passent pas l'estomac, contrairement aux entérovirus. L'infection se limite ainsi à l'**arbre respiratoire supérieur**. Ce sont ainsi les principaux responsables des **rhumes de cerveau**. Il en existe **près de 100 sérotypes distincts sans immunité croisée**. Donc, pas de vaccination en perspective et la possibilité pour chacun de nous de faire plusieurs rhumes par an tout au long de notre vie. Leur isolement est rarement fait ; il exigerait des cultures de fibroblastes humains maintenus à 32°C, température de l'arbre respiratoire supérieur.

8.2 Virus des oreillons ou virus ourlien

8.2.1 Le virus

C'est un virus unique. Il est antigéniquement apparenté aux virus para-influenza mais son pouvoir pathogène est tout à fait différent, puisqu'il donne une **infection généralisée** à incubation longue et témoigne d'un **tropisme extra-respiratoire** pour le système **glandulaire** et le **système nerveux central.**

Il y a d'abord une phase de multiplication virale dans la muqueuse respiratoire et cela habituelle-



ment sans signes cliniques, contrairement aux virus influenza et para-influenza. Puis le virus passe dans le sang et par **virémie** diffuse à tout l'organisme (on le retrouve dans les urines), toujours sans signes cliniques. C'est après une **incubation fort longue, de 21 jours en moyenne**, qu'apparaît la **parotidite** bilatérale, signe habituel de l'infection à virus ourlien. Mais les glandes salivaires ne sont pas les seuls **organes cibles**. Le virus ourlien est capable de donner une **pancréatite**, une **orchite** chez l'adulte jeune, une **méningite lymphocytaire**, voire **exceptionnellement une encéphalite**. Ces manifestations sont diversement associées.
La parotidite n'est pas constante. Il existe des méningites ourliennes isolées sans autres signes. Virus des oreillons, coxsackie, échovirus et VIH sont les principaux agents de méningites lymphocytaires aiguës virales, les causes bactériennes étant *Listeria, Brucella* et la tuberculose.
*Un tiers des **infections** à virus ourlien sont **asymptomatiques (inapparentes).***
Les oreillons chez la femme enceinte n'entraînent ***pas de malformations*** de l'embryon, mais ils peuvent aboutir, en début de grossesse, à un **avortement.**

8.2.2 Diagnostic virologique

Quand on souhaite un diagnostic virologique, on peut rechercher le virus par isolement à partir de la salive, mais aussi à partir des urines et, dans les formes méningées, à partir du L.C.R. Le virus se multiplie facilement en cultures de cellules courantes donnant des syncytiums avec inclusions cytoplasmiques et une hémadsorption. Le seul problème tient à sa fragilité, les prélèvements supportant mal le transport.
Le plus commode est le sérodiagnostic par ELISA, avec, simplement, la recherche **d'IgM spécifiques dans un sérum** prélevé en phase aiguë

8.2.3 Traitement

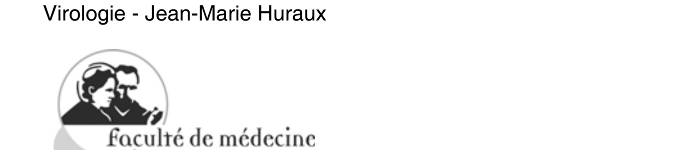
Il existe un vaccin vivant atténué, injectable. On peut **l'associer au vaccin contre la rougeole et au vaccin contre la rubéole** (vaccin **ROR**). On peut aussi l'administrer seul aux adolescents ou aux jeunes adultes sans antécédents connus d'oreillons. En pratique, on administre le **ROR entre 12 et 14 mois et rappel entre 3 et 6 ans** (voir le **calendrier vaccinal page 257 et page 261)**

8.3 Virus de la rougeole

C'est un *Paramyxoviridae* tout à fait distinct des précédents, antigéniquement unique.

8.3.1 Manifestations cliniques

Avant la vaccination, presque personne n'y échappait. Il donne, contrairement aux virus précédents, une infection presque toujours **apparente, symptomatique**, avec **éruption.** C'est une virose généralisée, à point de départ respiratoire. Le virus diffuse par **virémie**. Il y a également une viru-



rie. Après une **incubation** silencieuse de **10 jours**, on observe une phase d'**invasion** marquée par une fièvre élevée, à **40° C**, et deux signes particuliers, évocateurs : le catarrhe et l'énanthème. **Catarrhe** vient d'un mot grec qui signifie couler : l'enfant a en effet un larmoiement et une hypersécrétion des voies respiratoires avec laryngite (toux rauque) et bronchite, et parfois une diarrhée. L'énanthème est fait de petits points blancs « en grain de semoule » sur la muqueuse des joues ; c'est le **signe de Koplik.**

L'exanthème survient **14 jours après le contage** (incubation longue des infections virales généralisées). Il est constitué d'une **éruption maculopapuleuse diffuse**, mais débute à la tête « derrière les oreilles ». L'éruption est attribuée à l'apparition dans le sang d'immuns complexes circulants virus-anticorps. Elle apparaît en même temps que les anticorps. Les **complications** les plus fréquentes sont les **otites.**

L'encéphalite de la rougeole est une **encéphalite post-éruptive**. Elle n'est pas due à une multiplication du virus dans le cerveau, mais est probablement d'origine allergique. C'est une encéphalite par **démyélinisation périveineuse**. On en voit un cas pour 1.000 rougeoles et sa mortalité est de 10 %. Ce n'est donc pas une rareté. Elle est responsable d'un décès pour 10.000 rougeoles.

Il y a dans nos pays autant de décès par **pneumonie**, pneumonies de surinfections bactériennes ou pneumonies virales pures. Parmi ces dernières, la pneumonie à cellules géantes, gravissime, survient chez les sujets immunodéprimés. Cela étant, des images radiologiques pulmonaires anormales sont banales au cours des rougeoles bénignes.

Dans les pays pauvres la rougeole est catastrophique, avec 2 millions de décès chaque année. Elle entraîne une décompensation des carences immunitaires et dans certaines populations sous-alimentées elle tue un quart des enfants. La conjonctivite, à l'origine du larmoiement, banal chez nous, est par surinfection bactérienne à l'origine de cécité ! Il faut signaler que l'infection par le virus de la rougeole s'accompagne et entraîne pour quelques mois une **immunodépression**, qui dans les pays du Tiers Monde apporte sa part de complications de surinfection.

Enfin il existe une très rare encéphalite subaiguë mortelle due au virus de la rougeole : c'est la **panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)**. Elle comporte des lésions de sclérose de la substance blanche et de la substance grise. Elle survient **des années après la rougeole, 7 ans** en moyenne et touche **un enfant sur un million.**

Dans les cellules cérébrales, neurones et cellules gliales, on observe des inclusions nucléaires et cytoplasmiques, qui en microscopie électronique apparaissent formées d'éléments tubulaires de 18 nm de diamètre ; ce sont des nucléocapsides, comme on en voit en cultures de cellules infectées in vitro par le virus de la rougeole. C'est donc une encéphalite **due à la multiplication dans le cerveau du virus de la rougeole**, cela des années après la rougeole.

Depuis la diffusion de la vaccination antirougeole, la PESS régresse très nettement, comme toute complication de la rougeole.

Contrairement à la rubéole, la rougeole en cours de grossesse ne donne pas de malformations.

8.3.2 Diagnostic virologique

1. **Indications**
   Habituellement, il n'est pas nécessaire en pratique médicale courante puisque la clinique est très évocatrice. Cependant il est utile pour un diagnostic de certitude devant une forme atypique. Il est nécessaire pour distinguer rougeole et rubéole, chez une femme enceinte ou dans l'entourage d'une femme enceinte.
2. **L'isolement** est difficile car le virus à l'isolement pousse assez mal en cultures cellulaires. Il



lui faut des cultures cellulaires particulières, de rein ou d'amnios humains, de rein de singe. Il donne des syncytiums avec inclusions nucléaires et cytoplasmiques et une hémadsorption des globules rouges de singe.

3. **L'immunocytodiagnostic rapide** par immunofluorescence ou immunoperoxydase directement sur les cellules respiratoires du frottis nasal ou de l'aspiration nasopharyngée est beaucoup plus pratique.
4. **Le plus commode est le SERODIAGNOSTIC par ELISA**, avec, simplement, la recherche **d'IgM spécifiques dans un sérum** prélevé en phase aiguë.

8.3.3 Vaccin

Il existe un **VACCIN atténué vivant,** injectable, à donner vers **12-14 mois, après la disparition des anticorps maternels** mais **avant que l'enfant ne rencontre la rougeole. Il est associé aux vaccins contre les oreillons et la rubéole : c'est *le ROR***. Il est, comme tout vaccin vivant, contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés. Pour les enfants du Tiers Monde ou même pour les enfants vivant en crèche, il existe un sérieux risque de rougeole très précoce survenant dès la chute des anticorps maternels, c'est-à-dire dans les derniers mois de la 1ère année de vie. Aussi, dans ces conditions de vie, préconise-t-on une première vaccination par le vaccin rougeole seul (Rouvax) à l'âge de 8-9 mois, avec une revaccination à 12-14 mois par le ROR. Un **rappel de ROR** est recommandé dans tous les cas, **entre 3 et 6 ans**. En effet, la vaccination n'étant efficace qu'à 90-95 %, il se constituerait peu à peu, en l'absence de rappel, un ensemble de sujets réceptifs à l'origine d'une poussée épidémique (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).
La **France** s'illustre par une **mauvaise couverture vaccinale** par le ROR. En Grande Bretagne le ROR a été accusé à tort de causer l'autisme. À chaque pays ses rumeurs : en France, c'est l'accusation du vaccin contre l'hépatite B de causer la sclérose en plaques.
Les **GAMMA-GLOBULINES ORDINAIRES** injectées aussitôt après un contage préviennent la rougeole. Il en va de même de la vaccination, puisqu'on a affaire à une infection virale généralisée à incubation longue.

8.4 Points importants

— Les *Paramyxoviridae* sont des virus à ARN, enveloppés, à porte d'entrée respiratoire. Ils n'ont pas la variabilité antigénique des *Orthomyxoviridae* (= virus influenza de la grippe). Ils comprennent les virus para-influenza, le virus des oreillons, le virus de la rougeole, le virus RS et le métapneumovirus.
— Les virus para-influenza donnent des infections localisées à l'arbre respiratoire et notamment des laryngites.
— Le virus des oreillons est un paramyxovirus à tropisme glandulaire et nerveux, donnant donc une infection généralisée, à incubation de 3 semaines.
— La rougeole est une infection virale généralisée, presque constamment symptomatique, avec éruption.



— Dans les pays industrialisés, les principaux risques de la rougeole sont actuellement la pneumonie rougeoleuse et l'encéphalite post-éruptive, survenant chacune dans un cas pour 1000 rougeoles, avec une mortalité de 10 %.
— Dans le Tiers Monde, avant les campagnes de vaccination, survenaient des épidémies de rougeole avec une mortalité pouvant dépasser 25 %.
— Le virus respiratoire syncytial (RS) est le principal agent des épidémies hivernales de bronchiolites du nourrisson. Il pose un véritable problème de santé publique.
— Il n'y a pas actuellement de vaccin contre l'infection à virus RS et ni de chimiothérapie validée.
— Le vaccin ROR - Rougeole Oreillons Rubéole - est l'association de 3 vaccins vivants atténués. Il est indiqué entre 12 et 14 mois, avec un rappel entre 3 et 6 ans.
— Dans les pays du Tiers Monde et pour les enfants de nos pays vivants en collectivité, on recommande, avant le ROR, une vaccination préalable par le seul vaccin rougeole (Rouvax) dès 8-9 mois.
— Parmi les *Coronaviridae*, le coronavirus du SARS-CoV est un virus à ARN enveloppé mais assez résistant, d'origine probablement animale, donnant une infection généralisée avec pneumonie grave, moins épidémique que la grippe.
— Parmi les *Picornaviridae* (aux côtés des entérovirus) les rhinovirus, dont il existe une centaine de sérotypes distincts, sont les principaux agents du rhume, pour lequel nous n'avons ni vaccin, ni antiviral (sujet de moquerie vis-à-vis des virologistes !).

8.5 Virus de la rubéole

L'intérêt de la rubéole tient au risque de **rubéole congénitale** et à sa prévention. Nous disposons actuellement de moyens diagnostiques et d'une vaccination efficaces, le seul problème étant de les utiliser à bon escient. Or, des erreurs sont souvent faites lors de l'interprétation des sérodiagnostics de la rubéole, notamment chez la femme enceinte. Nous rappellerons les propriétés du virus, les caractéristiques cliniques et sérologiques de la primo-infection postnatale, de la réinfection, de la rubéole congénitale, la conduite à tenir chez la femme enceinte, et le traitement préventif de la rubéole congénitale.

8.5.1 Le virus

C'est un virus à **ARN**, icosaédrique, à enveloppe (péplos). **Parmi les *Togaviridae*, il est unique**, bien individualisé. Comme tout virus à péplos, il ne persiste pas dans l'environnement, s'inactive rapidement dans les selles, ne se transmet pas à distance. **Fragile et strictement humain**, il est transmis par **contacts interhumains directs, respiratoires.**
Bien que strictement humain, il se multiplie dans des cultures cellulaires humaines ou animales d'origines très diverses.
Son **ECP est tardif, très limité et discret**. Et même, **dans certaines cultures de cellules, il n'y a aucun ECP** : la culture paraît normale. Mais la présence du virus est révélée par immuno-cytodia-



gnostic (immunofluorescence ou immunoperoxydase). Ce virus très peu lytique donne néanmoins des **cassures chromosiques et un ralentissement des mitoses** dans les cultures de cellules infectées.
Enfin, il hémagglutine, d'où la possibilité d'une réaction d'IHA pour le sérodiagnostic, à vrai dire supplantée maintenant par la **technique ELISA.**
Le virus est décelable dans la gorge des sujets infectés et **la période de contagiosité** (qu'il n'est pas possible de délimiter de façon tranchée) **va de 5 à 8 jours avant à 5 à 8 jours après le début de l'éruption**. La rubéole est moins contagieuse que la varicelle ou la rougeole.
On observe des cas tout au long de l'année, mais avec prédominance au **printemps**.

8.5.2 Primo-infection rubéolique

Il est important de distinguer **primo-infection** et **réinfection** car **le risque de rubéole congénitale est, à de très rares exceptions, lié aux seules primo-infections maternelles en début de grossesse.**
Chez un sujet infecté pour la première fois, le virus inhalé se multiplie dans les voies respiratoires, puis diffuse largement, par virémie, à tout l'organisme, entraînant donc une ***infection généralisée.***

8.5.2.1 Diagnostic clinique

L'éruption apparaît au terme d'une **incubation de 16 jours en moyenne**, cette **incubation longue** étant une **caractéristique des infections généralisées avec virémie**. Apparaissant en même temps que les anticorps circulants, elle est très probablement due à l'action des immuns complexes virus-anticorps sur les capillaires sanguins.
Quoi qu'il en soit, l'éruption de la rubéole peut prendre plusieurs aspects. Il en est un **considéré à tort comme typique de rubéole** et qu'il vaudrait mieux qualifier simplement de rubéoliforme : éruption débutant sur le visage, rapidement généralisée, faite de petites macules (≤ 3 mm,) rose pâle, durant 3 jours. Le syndrome infectieux est discret, la fièvre ne dépassant pas 38,5° C. Deux signes complètent le tableau : des adénopathies quasi-constantes, apparues avant l'éruption, généralisées et notamment cervicales postérieures, et, chez l'adulte, des arthralgies.
On pourrait donc opposer point par point l'éruption de la rubéole à celle de la rougeole, précédée d'une fièvre à 40° C, avec catarrhe et signe de Koplik, faite de maculopapules ≥ 5 mm et d'un rouge plus intense. Mais **assimiler les éruptions rubéoliformes à la rubéole serait tout à fait faux**, pour trois raisons :

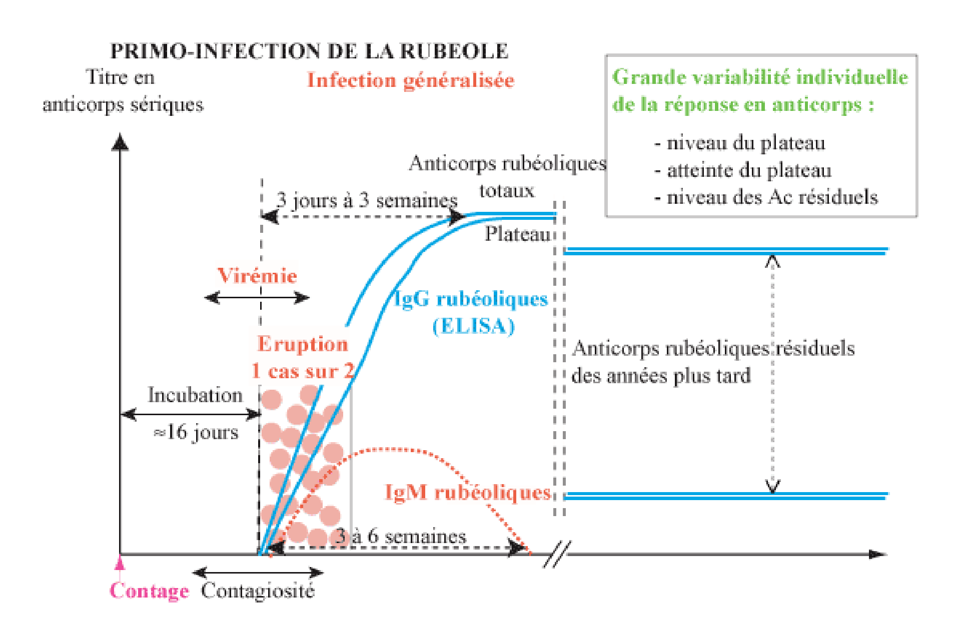
1. **La rubéole donne parfois des éruptions intenses**, morbilliformes (= ressemblant à la rougeole), scarlatiniformes ou purpuriques
2. Au cours de la primo-infection, **l'éruption est inconstante**, et l'on observe un grand nombre de primo-infections inapparentes : en France, 9 femmes sur 10 en âge d'être enceintes ont déjà fait la rubéole, alors qu'à l'interrogatoire, on ne retrouve d'antécédents plus ou moins évocateurs de rubéole que dans la moitié des cas. En contrepartie, **une femme enceinte soumise à un contage peut infecter son fœtus sans faire elle-même de manifestations cliniques.**
3. **En dehors d'une épidémie** de rubéole caractérisée, **la moitié des éruptions rubéoliformes**

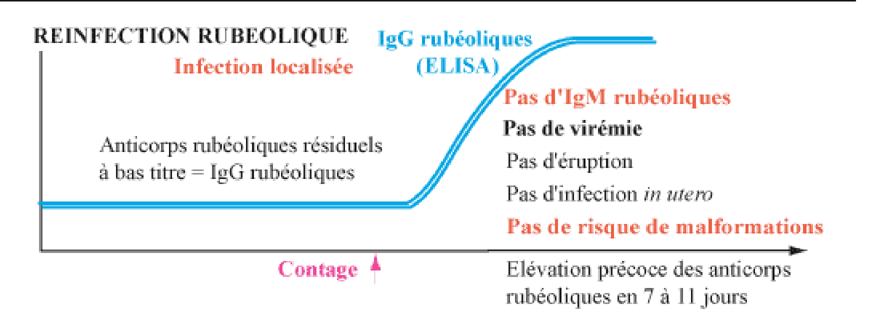


« typiques » viennent en fait d'une infection par un virus autre : adénovirus, échovirus ou coxsackievirus, EBV, parvovirus B19, voire HHV-6.

Il faut bien admettre que ***le diagnostic de la rubéole n'est pas clinique***. C'est un diagnostic de laboratoire qui comporte, comme l'examen clinique, ses règles et ses limites. En pratique, **toute éruption maculopapuleuse ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage, doit être considérée comme suspecte de rubéole, et impose un diagnostic au laboratoire.**

8.5.2.2 Diagnostic au laboratoire





Cours VIII - illustration 1/2

Ce n'est pas le diagnostic direct dans l'état actuel des techniques. L'isolement du virus, trop fragile et trop difficile à multiplier en cultures de cellules *in vitro*, est trop long et surtout de résultat **trop aléatoire** pour être proposé au médecin praticien. La recherche du virus par RT-PCR est en évaluation dans les laboratoires spécialisés.

En fait, le diagnostic de laboratoire repose sur **le diagnostic indirect, le sérodiagnostic**. On a la chance d'avoir affaire à un virus antigéniquement unique et hémagglutinant, ce qui a permis une réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), réaction à la fois commode et sensible. Elle est actuellement supplantée par **l'ELISA** ou par un test rapide au **latex.**

L'IHA utilise la propriété du virus d'agglutiner les hématies de poussins. Les anticorps de la rubéole, se fixant sur le virus, en empêchent l'accès aux hématies : d'où l'inhibition de l'hémagglutination. Pour rechercher le titre en anticorps de la rubéole d'un sérum, il faut mettre des dilutions croissantes de ce sérum (1/10, 1/20, 1/40 ... 1/1 280) en contact avec une quantité fixe de virus de la rubéole (4 unités hémagglutinantes) et déterminer jusqu'à quelle dilution il y a encore IHA. Le résultat de l'examen est donné sous la forme d'un nombre, 640 par exemple. Cela signifie que la dilution au 1/640ème du sérum est la dernière dilution qui inhibe l'hémagglutination ; c'est le titre du sérum en anticorps rubéoliques inhibant l'hémagglutination. En ELISA, le résultat est exprimé en densité optique (DO) ou plus couramment en unités internationales (UI) ; en gros, 1/10 correspondant à 12,5 UI, 1/40 à 50 UI.

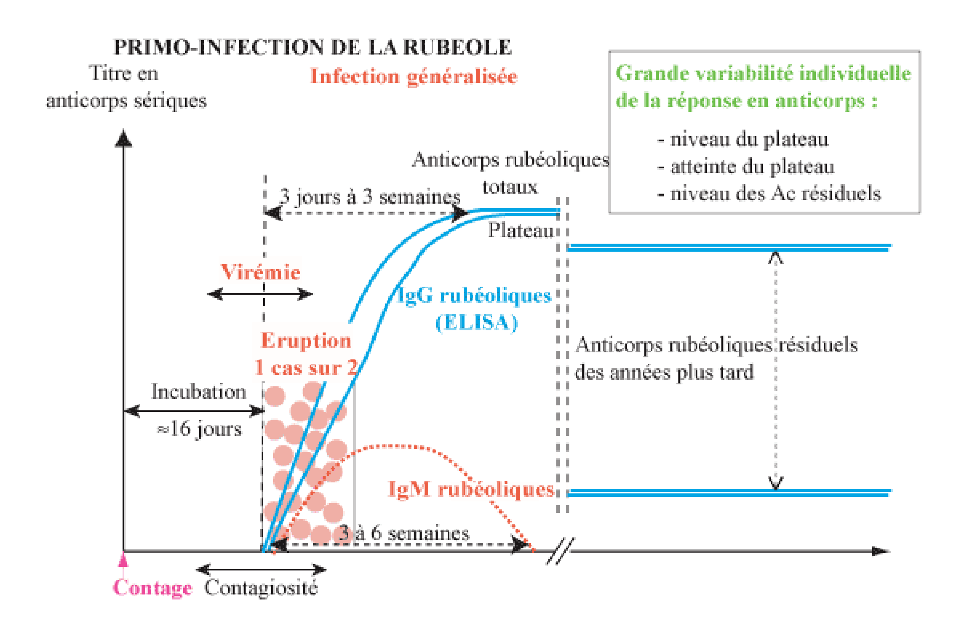
Utilisé pour faire le diagnostic d'une **éruption suspecte de rubéole, le sérodiagnostic** recherche **non pas un titre d'anticorps élevé** mais une élévation du titre des anticorps, ce qui implique trois conditions :

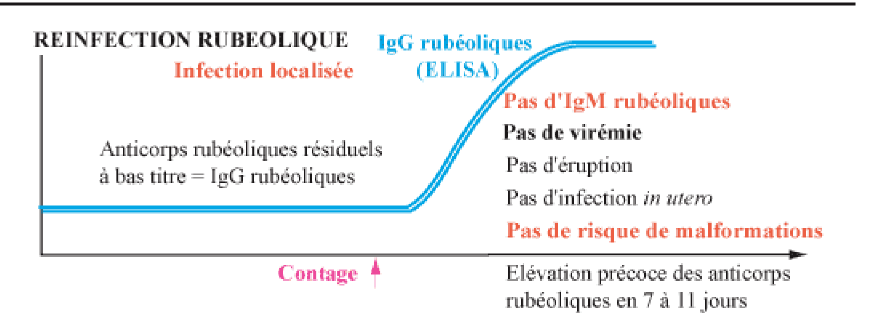
1. Le prélèvement à dates convenables de deux sérums permettant d'**encadrer** l'élévation du titre des anticorps, c'est-à-dire **un premier sérum prélevé le plus tôt possible et un deuxième sérum prélevé 15 jours après l'apparition de l'éruption.**
2. Ces deux sérums doivent être examinés simultanément **en parallèle** au cours de la même épreuve, bien évidemment dans le même laboratoire.
3. Pour parler d'élévation significative, il faut observer, dans ces conditions d'examen correctes, **une variation d'au moins 1 à 4 du titre des anticorps entre le premier et le deuxième sérum** en IHA ou **une variation de 1 à 2 de la densité optique en ELISA.**

C'est sur le praticien que repose l'**obtention du premier sérum le plus tôt possible**. Avec un sérum prélevé plus de 3 jours après l'apparition de l'éruption, on peut manquer l'élévation du titre des anticorps (et donc le diagnostic) et rassurer à tort une femme enceinte en début de grossesse.

Quant au titre d'anticorps en soi, il n'a pas de valeur diagnostique : un titre élevé (1.280) n'est nullement significatif d'infection récente car on en observe des années après primo-infection et à l'inverse on a des primo-infections sans que le titre d'anticorps rubéoliques dépasse 80 voire 40. Il faut admettre la **variabilité individuelle extrême de la réponse immunitaire. Il n'y a pas de norme en matière de titre d'anticorps rubéoliques** ; ce n'est pas une « constante biologique ».

8.5.3 Réinfection rubéolique





Les sujets qui, après primo-infection, ont gardé un titre d'anticorps rubéoliques insuffisant peuvent se réinfecter au contact d'un sujet contagieux. Mais alors, après inhalation du virus, l'infection se limite à la porte d'entrée respiratoire, aux voies respiratoires, **sans donner de virémie**, donc sans éruption et surtout sans risque de rubéole congénitale. La réinfection rubéolique est **localisée.**
La **réinfection est asymptomatique** : chez une personne exposée à un contage suspect, la surveillance par sérodiagnostic décèle une augmentation significative du titre des anticorps à l'examen des deux sérums. Une réinfection se présente exactement comme une primo-infection asymptomatique et ce n'est pas le sérodiagnostic ordinaire qui peut faire la distinction. Il faut pour cela **caractériser les anticorps rubéoliques apparus après le contage :**
Dans les primo-infections, ce sont des IgG et des IgM rubéoliques, la présence de ces dernières n'étant que temporaire. **Dans la réinfection, on ne trouve que des IgG rubéoliques.**



8.5.4 Rubéole congénitale

On en observe seulement **une vingtaine de cas par an en France** grâce à la vaccination.

8.5.4.1 Signes

Diversement associés, ils se groupent sous deux rubriques, embryopathie et fœtopathie. En effet, des **malformations** dues à un trouble de **l'embryogenèse** peuvent toucher simultanément ou isolément trois organes : **l'œil**, siège de cataracte et de chorio-rétinite ; **l'oreille**, où l'atteinte de la cochlée et de l'organe de Corti entraîne une surdité ; et **le cœur**, dont les deux malformations les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et la sténose de l'artère pulmonaire.
La **fœtopathie** résulte de l'**infection persistante des différents organes au-delà de leur formation** et donne, outre une hypotrophie, une hépatite avec ictère et purpura thrombopénique, une pneumonie, des bandes claires métaphysaires à la radiographie des os longs. Ces enfants supportent une multiplication virale intense et prolongée sur un an, avec excrétion du virus dans la gorge, les urines, les larmes, les rendant très **contagieux.**
La fœtopathie rubéolique apparaît cliniquement assez proche des autres fœtopathies infectieuses (à cytomégalovirus, herpes simplex virus, *Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Listeria monocytogenes*, streptocoque B, *Escherichia Coli*), alors que l'embryopathie est beaucoup mieux individualisée.
Bien que l'estimation des séquelles psychiques varie beaucoup d'une étude à l'autre, le retard mental est moins fréquent qu'au cours de l'embryo-fœtopathie à cytomégalovirus, et l'on peut retenir l'incidence de 15 %.
L'infection de l'enfant suppose une virémie maternelle lors d'une primo-infection. Dans l'embryon infecté par voie transplacentaire, le virus détermine une angiopathie, pas de cytolyse majeure - on l'a vu - mais un ralentissement des mitoses, d'où les malformations et, à la naissance, un nouveau-né de poids insuffisant par déficit quantitatif en cellules. Ce virus, *in vivo* comme *in vitro*, ne donne qu'un **effet cytopathique modéré, d'où son pouvoir tératogène**. Un virus plus cytolytique tuerait purement et simplement l'embryon dans 100 % des cas.
[A noter une analogie dans le déterminisme de l'embryopathie rubéolique et de la maladie des inclusions cytomégaliques du nouveau-né. Il s'agit **généralement** d'une femme enceinte **non immunisée** vis-à-vis du virus en question, et mère d'un **premier enfant** lui aussi non immunisé ;
cet enfant contracte, auprès de ses petits camarades, l'infection à cytomégalovirus ou la rubéole qu'il rapporte à la maison. D'où les mesures de prévention : vaccination rubéolique avant sortie de la maternité (cf plus loin page 199) et, pour le CMV, en l'absence de vaccin, mesures d'hygiène lors des soins de la mère (et du père) au premier enfant (cf 3e cours, page 100).]

8.5.4.2 Diagnostic au laboratoire

Le diagnostic de rubéole congénitale repose sur deux examens : **la détection du virus**, favorisé ici par son abondance et sa persistance dans tous les prélèvements (par isolement en culture de cellules ou par RT-PCR), et la recherche, à la naissance ou dans les mois qui suivent, d'**IgM rubéoliques** dans le sang.

8.5.4.3 Evaluation du risque

Le risque de malformation varie selon l'âge gestationnel lors de l'infection, et C.A. Alford indique un pourcentage d'anomalies détectées à 4 ans de 85 % pour un âge gestationnel de 5 à 8 semaines, de 52 % entre 9 et 12 semaines, de 16 % entre 13 et 20 semaines, et **nul au-delà**.
Quoi qu'il en soit, le **risque d'anomalies congénitales, maximal pour le premier mois, persiste encore, bien que réduit, au-delà du premier trimestre de grossesse, avec notamment un risque de surdité à révélation retardée**. Cela impose, après la naissance d'un enfant apparemment indemne, des bilans régulièrement répétés.
Il n'y a pas de risque d'embryopathie en cas de rubéole avant la date des dernières règles.

8.5.5 Conduite à tenir chez une femme enceinte

Chez une femme enceinte, la conduite à tenir en matière d'examen sérologique de la rubéole et **l'interprétation des résultats sont totalement différents selon les motifs de l'examen**. Il faut bien distinguer **trois situations,** qui exigent chacune une démarche radicalement différente :

- **éruption** plus ou moins suspecte de rubéole ?
- **contage** plus ou moins suspect de rubéole ?
- un examen sérologique de rubéole demandé sans notion d'éruption ni de contage suspect et que l'on qualifie de ce fait d'examen **systématique** ?

Une réponse claire à ces questions est le préalable à toute prescription d'examen sérologique de rubéole à une femme enceinte

8.5.5.1 Examen pour éruption en cours de grossesse

Une élévation significative du titre des anticorps de la rubéole, dans des conditions d'examen correctes, fait conclure à la rubéole, et il reste à évaluer le risque d'anomalies congénitales en fonction de l'âge de la grossesse pour aider la patiente à prendre la décision d'interrompre ou de poursuivre sa grossesse. La recherche des IgM rubéoliques demandée en pareil cas apporte un résultat attendu, positif.
En revanche, **un titre d'anticorps rubéoliques notable** (40 ou plus en IHA, 50 UI ou plus en ELISA) **et stable** peut correspondre à deux situations : une éruption non rubéolique et/ou une rubéole vue après **l'élévation du titre des anticorps**. Si, dans la majorité des cas, celle-ci se poursuit sur 8 à 15 jours, il arrive **parfois** qu'elle soit **terminée 3 jours après le début de l'éruption (illustration VIII-1)**. Il est capital de dissocier ces deux éventualités, cela par la recherche des IgM rubéoliques, **la présence d'IgM rubéoliques signant la primo-infection récente**.

8.5.5.2 Examen pour contage en cours de grossesse

Il faut immédiatement prélever un premier sérum à cette femme, préciser les circonstances du contage, les risques réels de contamination.



On recherchera donc des **renseignements sur le contaminateur présumé** : date d'apparition et aspect de son éruption, jours passés en présence de la femme enceinte durant la période de contagiosité. On essaiera de titrer les anticorps rubéoliques de ce sujet suspect car sans cela, rien ne prouve qu'il ait eu la rubéole. Chez la femme enceinte, on recherchera des **antécédents de rubéole, prouvés par un titrage antérieur des anticorps**, ou simplement présumés sur la longue pratique d'une profession exposée, puériculture, enseignement, pédiatrie, et bien sûr des **antécédents de vaccination**. Des antécédents certains de rubéole ou de vaccination permettraient de rassurer la femme sans autre investigation.
L'absence d'anticorps dans le premier sérum, ou un titre minime (<10 ou 10 en IHA ou 12,5 UI), indique que la femme est réceptive et il faudra rechercher une primo-infection en prélevant un second sérum. Fait essentiel, ce second sérum est à prélever non pas 15 jours après la date du contage, mais **4 ou à la rigueur 3 semaines après le contage** : chez une femme séronégative, ou considérée comme telle, (< 10 ou 10 ; < 12,5 ou 12,5 UI), il faut en effet laisser passer les 15 jours d'incubation d'une éventuelle primo-infection, plus les 10 à 15 jours nécessaires pour obtenir à coup sûr une élévation significative du titre des anticorps.

8.5.5.3 Examen systématique en cours de grossesse

C'est-à-dire sans notion de contage ni éruption.
Il est clair que cet examen aurait dû être fait avant grossesse, mais la grossesse est parfois l'occasion de rattraper un tel oubli. Il existe pourtant des **dispositions légales à connaître** :

Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptiaux, pré et postnatal
Art. 1er. - Le médecin ne peut délivrer le **certificat prénuptial prévu** à l'article L.153 du code de la santé publique qu'au vu du résultat pour les femmes âgées de moins de cinquante ans :

a. Des **examens sérologiques de la rubéole** et de la toxoplasmose qui sont **obligatoirement effectués** lors de l'examen prénuptial **en l'absence de documents écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise** ;
b. ...

Art. 2. - Les examens médicaux obligatoires des **femmes enceintes** prévus à l'article L.154 du code de la santé publique sont au nombre de sept pour une grossesse évoluant jusqu'à son terme.
Le premier examen médical prénatal doit avoir lieu **avant la fin du troisième mois de grossesse**... sont effectués : 1. Lors du premier examen prénatal : … b) Dans tous les cas, les **dépistages** de la syphilis, **de la rubéole** et de la toxoplasmose **en l'absence de résultats écrits** permettant de considérer l'immunité comme acquise,...

Si cette femme enceinte est séronégative, il lui faudra éviter les occasions de contamination, surtout durant les 3 à 4 premiers mois de sa grossesse et procéder à un titrage chaque mois. Naturellement, **cette femme devra *impérativement être vaccinée en post-partum, avant la sortie de maternité.***
Si cette femme a un **titre d'anticorps suffisant (40 voire 20 en IHA ; 50 voire 25 UI en ELISA)**, elle n'a **pas besoin d'être vaccinée en post-partum.**



Tels sont les seuls renseignements utiles apportés par le sérodiagnostic systématique en cours de grossesse. **Il n'est pas possible de déduire du titre d'anticorps lui-même la date de la rubéole.**

8.5.6 Récapitulatif des dates des prélèvements et des indications de la recherche des IgM rubéoliques

8.5.6.1 Dates de prélèvement

Le premier sérum est toujours à prélever le plus tôt possible. Le second sérum est à prélever, **en cas d'éruption, 15 jours après celle-ci ; en cas de contage, 4 ou 3 semaines après celui-ci, lorsque le premier sérum indique un titre d'anticorps ≤ 10 en IHA ou ≤ 12,5 UI en ELISA. Lorsque le premier sérum indique un titre d'anticorps ≥ 20 en IHA ou ≥ 25 UI en ELISA, il suffit d'un délai de 15 jours** pour prélever le second sérum.
Pour un examen systématique, un sérum suffit.
Les sérums sont à adresser au même laboratoire, avec des **renseignements cliniques sur le motif de l'examen, renseignement précis, datés**. Sans eux, il est impossible de décider de l'utilité et de la date d'un deuxième prélèvement ou de la nécessité d'une recherche des IgM rubéoliques.

8.5.6.2 Indications de la recherche des IgM rubéoliques

Elles sont beaucoup plus restreintes. Il y a quatre indications intéressantes :

1. **Une augmentation significative du titre des anticorps après éruption pour confirmer le diagnostic de primo-infection**.
2. **Une augmentation significative du titre des anticorps après contage non suivi d'éruption, pour distinguer primo-infection et réinfection.**
3. **Le retard à l'examen, soit après éruption, soit après contage**. Pour tenir compte des élévations accélérées du titre des anticorps observées chez certains individus, il paraît nécessaire de rechercher les IgM rubéoliques **lorsque le premier sérum n'a pas été prélevé dans les 2 premiers jours de l'éruption ou dans les 2 premières semaines suivant le contage.**
   Cela étant, la recherche des IgM rubéoliques, comme tout examen, a ses limites : **les IgM rubéoliques ne durent que 3 à 6 semaines après l'éruption, soit 5 à 8 semaines après le contage**, ce qui leur donne leur signification diagnostique. En contrepartie, au-delà de ce délai, la recherche des IgM rubéoliques n'est plus valable et un résultat négatif rassurerait peut-être à tort. A titre d'ultime recours, on a pu, exceptionnellement rechercher les IgM rubéoliques ou le virus par RT-PCR dans le sang fœtal ou déterminer l'affinité des IgG rubéoliques maternelles : faible en cas de primo-infection relativement récente, forte au delà.
4. Le diagnostic d'infection congénitale chez le nouveau-né où les IgM rubéoliques persistent plusieurs semaines.

L'existence **d'un titre élevé d'anticorps en IHA ou ELISA n'est pas une indication de la recherche des IgM rubéoliques**, cet examen vraiment délicat étant à la source de quelques faux positifs. La recherche de ces IgM rubéoliques ne doit donc pas être systématique.

8.5.7 Traitement

Les gammaglobulines même à titre élevé d'anticorps rubéoliques sont **sans effet protecteur** vis-à-vis d'un contage, ce qui est paradoxal pour une infection généralisée.

8.5.7.1 Le vaccin

Vaccin rubéolique

Vivant, non tératogène mais CI chez la femme enceinte

ROR 12-14 mois, puis 3-6 ans

Rattrapage 11-13 ans ou plus tard, sous pilule, à toute occasion !

"Toute accouchée à sérologie rubéole négative ou inconnue est à vacciner avant sortie de la maternité".

Rubéole congénitale 1 cas /2 ← femme dépistée séronégative à la grossesse précédente !

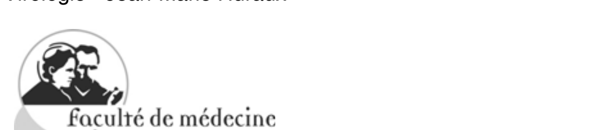
La RC, un problème qui devrait être résolu depuis longtemps

Cours VIII – illustration 2/2

Le vaccin utilisé en France est un vaccin (RA 27/3) **atténué** par passages en série sur fibroblastes embryonnaires humains. C'est donc un vaccin **vivant**, donné en une injection sous-cutanée unique. Il est **contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et chez la femme enceinte** (bien que la vaccination accidentelle de femmes enceintes séronégatives n'ait entraîné aucune anomalie congénitale !) (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).

8.5.7.2 Qui vacciner ?

Il faut vacciner les femmes ayant un titre d'anticorps de la rubéole ≤ 10 en IHA ou ≤ 12 UI en ELISA. Avec un titre de 40 (50 UI), la vaccination n'entraîne que rarement une élévation d'anticorps et apparaît donc inutile. Le titre intermédiaire de 20 (25 UI) invite à une vaccination de prudence. ***En fait il faut vacciner toute femme en âge d'être enceinte, ignorant son statut immunitaire et non vaccinée.***



Surtout, on a entrepris indépendamment de tout contrôle des anticorps une vaccination large renforcée : elle vise **les tous jeunes enfants des deux sexes, entre 12 et 14 mois**, en association avec la vaccination anti-rougeole et oreillons (**ROR**), puis rappel du ROR entre 3 et 6 ans ou au besoin rattrapage à 11-13 ans en même temps qu'un rappel DT Polio ± hépatite B et enfin **les jeunes femmes adultes qui n'auraient pas été vaccinées, cela avant grossesse, sous contraception**. Même pour ces dernières, ***on peut très bien se passer du contrôle préalable des anticorps*** afin d'alléger la mise en œuvre de la vaccination. ***On ne doit pas dispenser de la vaccination une femme sous le prétexte qu'elle aurait des antécédents d'éruption prétendue typique*** de rubéole. ***Question aux Etudiantes : êtes vous bien vaccinées ?***
Il est même conseillé de vérifier cela **chez les hommes devant travailler en maternité : « vaccination altruiste »** (comme la vaccination du personnel soignant contre la grippe, des donneurs de sang contre l'hépatite B et l'hépatite A).

8.5.8 Points importants

— Le virus de la rubéole est à ARN et à enveloppe.
— Le diagnostic de la rubéole est impossible cliniquement car la clinique est trompeuse (pour trois raisons) ; il passe obligatoirement par la sérologie, examen de base en pratique médicale. Les raffinements de la vieille clinique dermatologique française n'ont pas leur place ici.
— Le principal risque de la rubéole est les malformations congénitales, cardiaques, oculaires et auditives.
— Le risque est d'autant plus élevé que la rubéole survient plus tôt durant la grossesse (1er mois surtout). Il n'y a pratiquement plus de risque au-delà de 20 semaines.
— La sérologie de la rubéole ne peut pas - et donc ne doit pas - être interprétée si l'on n'en connaît pas le motif et la chronologie précise des événements motivants.
— Avant toute prescription d'un examen sérologique de la rubéole à une femme enceinte, il faut en déterminer le motif (Parle avec elle !) : pour éruption, pour contage, ou examen systématique.
— La réponse en anticorps rubéoliques débute avec l'éruption (quand elle existe) et c'est, avec ou sans éruption, 16 jours environ après le contage.
— Cette réponse en anticorps rubéoliques comporte des variations individuelles très importantes quant à la pente de la montée des anticorps, le niveau du plateau, et le niveau des anticorps rubéoliques résiduels.
— Le vaccin, vivant c'est-à-dire atténué, doit être largement prescrit. C'est un composant du ROR, administré aux garçons et aux filles entre 12 et 14 mois, puis entre 3 et 6 ans (ou au besoin rattrapage à 11-13 ans).
— Toute accouchée dont la sérologie rubéolique est négative ou inconnue doit être vaccinée avant de quitter la maternité.
— Avec les tests et le vaccin disponibles depuis un quart de siècle, la rubéole chez la femme enceinte devrait être un problème résolu.

Chapitre 9

Entérovirus et virus des gastroentérites

Ce chapitre rassemble les virus nus à ARN ; on y trouve aussi, comme virus à ADN, les adénovirus de gastroentérites. Tous ces virus sont des virus nus, éliminés dans les selles.
Notons d'emblée que **les entérovirus et les virus des gastroentérites sont deux entités distinctes** : les entérovirus, en dépit de leur nom, ne donnent pas de gastroentérites.

9.1 Entérovirus

9.1.1 Généralités sur les entérovirus

9.1.1.1 Définition

Poliovirus, coxsackievirus, échovirus, rhinovirus et virus de l'hépatite A (vu plus haut) font partie de la famille des ***Picornaviridae***, petits (« pico » en grec) virus à ARN, monobrin, en un seul segment. Les rotavirus, plus gros virus à ARN à deux brins en plusieurs segments, sont en dehors de cette famille.
Les entérovirus (poliovirus, coxsackievirus et échovirus) ont des propriétés communes. Ce sont, dans les conditions naturelles, des virus strictement humains. Petits virus à **ARN, sans péplos**, ils ont la même morphologie en microscopie électronique : virus icosaédriques nus (de 27 nm de diamètre).
Comme tous les virus nus, ce sont des virus **résistants**. Une nouvelle classification divise ce ensemble de virus en entérovirus A, B, C, D et poliovirus.
A titre indicatif, les entérovirus persistent de quelques jours à 5 mois dans l'eau du robinet, la mer ou le sol, 2 à 3 mois dans les huîtres. Ils résistent mieux à la chloration et aux autres traitements des eaux que les bactéries.

9.1.1.2 Structure et implications épidémiologiques

Ces virus sans péplos sont **stables**, dans le milieu extérieur et le tube digestif. Ils résistent aux pH acides, à l'acidité gastrique. Ils sont capables de se multiplier sur toute la hauteur de la muqueuse



du tube digestif, de la gorge à l'intestin. Ils sont donc **éliminés dans les selles**. Ces virus, qui se multiplient dans la gorge, peuvent être projetés par la toux et donner lieu à une contamination respiratoire directe en face du sujet infecté. Mais l'élimination fécale favorise une contamination fécale-orale indirecte par l'intermédiaire d'aliments souillés par de l'eau infectée, et cette contamination est plus fréquente **l'été** et dans les **pays surpeuplés à mauvaises conditions d'hygiène**. C'est là que la circulation des entérovirus est la plus dense. C'est essentiellement par contamination fécale-orale que se propagent les entérovirus. **L'épidémiologie des entérovirus partage évidemment beaucoup de caractères avec celle des entérobactéries**. Leur diffusion se trouve **limitée** par les mesures d'hygiène collectives et individuelles, **mise à disposition d'eau propre et lavage des mains.**

Dans l'immense majorité des cas, les entérovirus donnent des **infections** inapparentes, **asymptomatiques**, qui ne dépassent guère le tube digestif. Les infections à expression clinique sont l'exception, et résultent pour la plupart d'une diffusion du virus dans l'organisme, d'une maladie généralisée avec virémie.

9.1.1.3 Multiplication

La plupart des entérovirus se multiplient en culture de cellules : les trois poliovirus, certains coxsackie A, les six coxsackie B et la trentaine d'échovirus. La multiplication de ces virus à ARN est **intra-cytoplasmique**. Elle donne un effet cytopathique (ECP) qui est le même pour tous les entérovirus : une vaste **inclusion cytoplasmique éosinophile repousse et aplatit le noyau** contre le bord de la cellule (**Cf annexe E page 277**).

Du point de vue moléculaire, l'ARN viral est « positif » c'est à dire immédiatement traduit sur les ribosomes en protéines virales. Cet **ARN est donc à la fois génome et messager**. D'autre part, il est traduit d'un coup en une polyprotéine géante secondairement clivée en une **protéase** virale (qui va devoir s'autocliver), en une **ARN réplicase ARN-dépendante** (indispensable à la réplication du génome viral car il n'existe pas d'enzyme ayant cette fonction dans la cellule) et en **protéines structurales constituant la capside.**

9.1.1.4 Caractères antigéniques

Tous ces virus sont antigéniquement distincts. Il n'y a pas de réaction de groupe, ni pour l'ensemble des entérovirus, ni pour les poliovirus, ni pour les coxsackievirus, ni pour les échovirus. **Aucune réaction de groupe, contrairement aux adénovirus.**

Cela a des conséquences pratiques pour le typage, le sérodiagnostic et les possibilités de vaccination.

1. **Il n'existe pas un sérodiagnostic de groupe entérovirus**, ni un sérodiagnostic de groupe poliovirus, mais trois sérodiagnostics poliovirus sspécifiques, un pour chacun des trois types de poliovirus.
2. En ce qui concerne l'identification des entérovirus, il n'y a pas de réaction immunologique de groupage pour l'ensemble des entérovirus, ni même de réaction de groupage pour l'ensemble des poliovirus.

   Il n'existe pas une réaction permettant de dire d'un entérovirus que c'est un poliovirus, mais il existe trois réactions de typage permettant de dire qu'un entérovirus est ou bien un polio de type 1, ou bien un polio de type 2,

ou bien un polio de type 3, ou bien qu'il n'est pas un poliovirus.

Toutefois, **par PCR**, il est **possible de dépister des séquences nucléotidiques « conservées »** c'est à dire communes à tous les entérovirus. **Cela a transformé le diagnostic des infections à entérovirus, grâce à une PCR entérovirus « consensus ».**

3. Il n'y a pas un vaccin polio, mais **trois vaccins polio associés en un vaccin trivalent.**

Les quelques 60 entérovirus existants sont tous antigéniquement distincts, et leur regroupement en poliovirus, coxsackievirus et échovirus, ne repose pas sur des communautés antigéniques, mais essentiellement sur leur pouvoir pathogène. La nouvelle classification repose sur des critères génétiques.

9.1.1.5 Pouvoir pathogène

LA DISTINCTION ENTRE POLIO-, COXSACKIE- ET ECHOVIRUS REPOSE SUR LE POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL (PPE)

	Pouvoir pathogène		ECP en culture de cellules	Nombre de sérotypes
	chez le singe	chez le souriceau nouveau-né		
Poliovirus	+	0	+	3
Coxsackievirus A	0	+ (« paralysies » flasques)	+/0	24
Coxsackievirus B	0	+ (paralysies spasmodiques)	+	6
Echovirus	0	0	+	> 30

Pour les entérovirus nouvellement découverts, on ne cherche plus à faire cette distinction et on les classe par numéro d'ordre de découverte : ainsi les entérovirus 70 et 71. Ils sont actuellement classés dans les nouveaux groupes d'entérovirus A, B, C, D

SYNDROMES CLINIQUES ASSOCIES AUX INFECTIONS PAR COXSACKIEVIRUS ET ECHOVIRUS

Espèces	Syndromes spécifiques	Syndromes non spécifiques
Coxsackievirus A	Herpangine (1) Syndrome main-pied-bouche (1)	Méningite Paralysies sans séquelles
Coxsackievirus B	Maladie de Bornholm Myocardite (3) Péricardite	Fièvre éruptive (2) Fièvre isolée Infection des voies aériennes supérieures
Echovirus	Exanthème de Boston à écho 16	Infection grave du nouveau-né

(1) Il s'agit d'éruptions vésiculeuses. (2) Il s'agit d'éruptions maculeuses ou maculopapuleuses ressemblant à la rubéole ou à la rougeole.
(3) Quelques types de coxsackievirus A et d'échovirus peuvent donner des myocardites.

Rappel : les infections à entérovirus sont le plus souvent asymptomatiques.

Cependant, **l'entérovirus 70** est à l'origine d'épidémies de **conjonctivites hémorragiques** parfois suivies de **paralysies**. **L'entérovirus 71** à l'origine d'épidémies de syndromes main-pied-bouche, avec des **cas mortels** par choc hémorragique ou œdème pulmonaire.

Cours IX – illustration 1/2

Les poliovirus sont **les plus neurotropes** des entérovirus : ils donnent des paralysies chez les pri-



mates, l'homme et les singes supérieurs, mais en revanche ils ne sont pas pathogènes pour les souriceaux nouveau-nés.

Les coxsackievirus ne sont pas pathogènes pour le singe. En revanche ils sont pathogènes pour le **souriceau nouveau-né**.

Les coxsackie A donnent des « paralysies » flasques avec myosite diffuse et les coxsackie B donnent des paralysies spasmodiques par nécrose cérébrale, cela chez les souriceaux inoculés à la naissance. Certains coxsackie A ne se multiplient que chez le souriceau nouveau-né et pas en culture de cellules, en particulier le coxsackie A1. Tous les coxsackie B se multiplient en culture de cellules. Le nom de coxsackie vient de la ville des USA où l'on a isolé le premier d'entre eux.

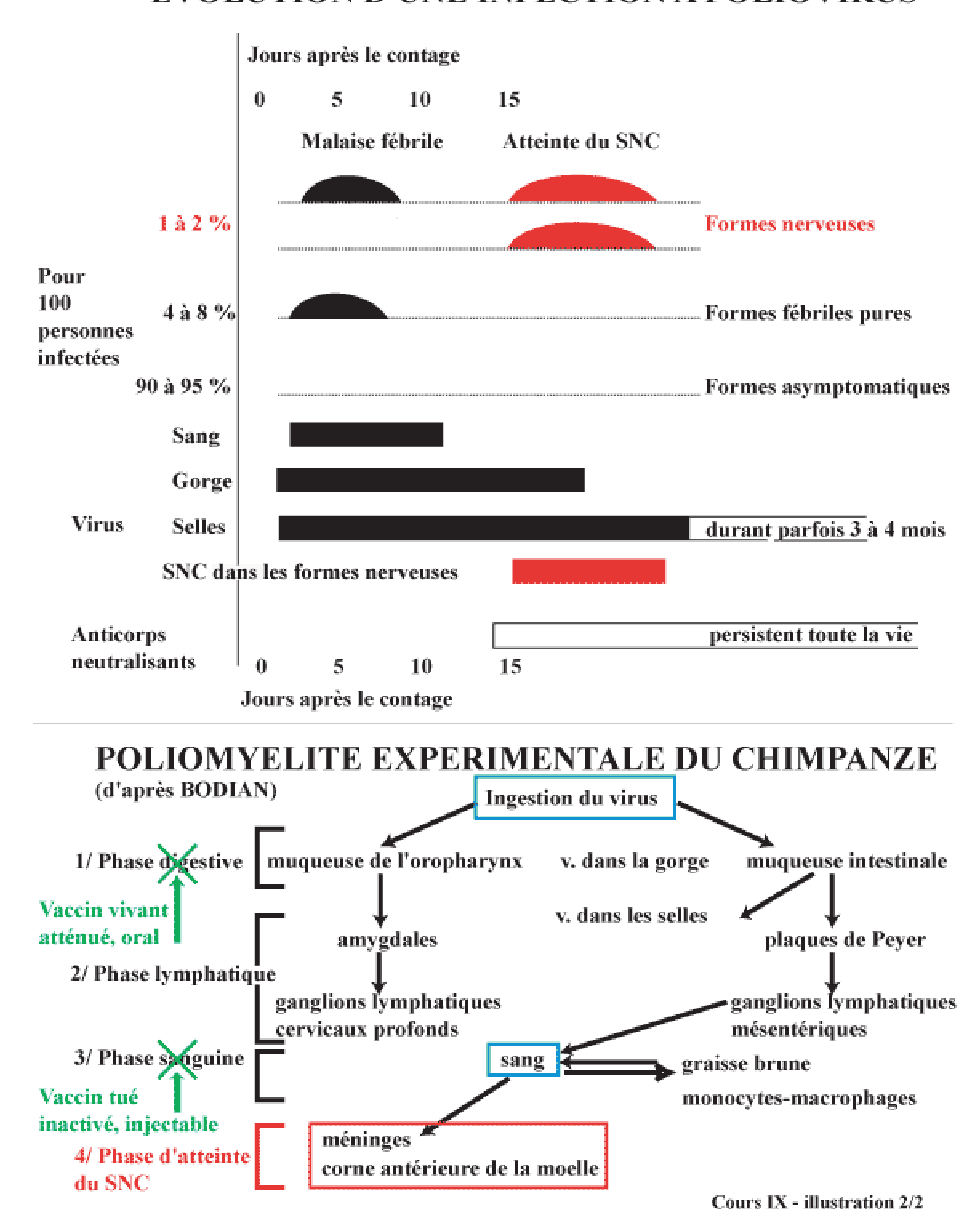
Les échovirus se multiplient **uniquement en culture de cellules,** où ils donnent l'effet cytopathique des entérovirus. Ils n'ont aucun pouvoir pathogène chez le souriceau nouveau-né.

Ce sont les moins neurotropes des entérovirus. Echo est un sigle, E pour entérique, C pour cytopathique, H pour Humain et O pour orphelins, « orphelins » de maladie : à l'époque de leur découverte on ne leur connaissait aucune maladie associée, ce qui n'est plus vrai maintenant.

On a eu des difficultés pour classer certaines souches d'entérovirus comme coxsackie ou comme échovirus. Aussi, les derniers entérovirus découverts, qui ne sont pas des poliovirus, ont été simplement étiquetés entérovirus (EV). C'est le cas de **l'EV 70** responsable d'une **épidémie mondiale** (pandémie) de **conjonctivite hémorragique** ; il a été appelé à l'époque virus Apollo, car il s'est manifesté pour la première fois en même temps que l'alunissage d'Apollo 11 (sic !). Ces difficultés de classification ont été en partie résolues par la définition des nouveaux groupes (espèces) d'entérovirus.

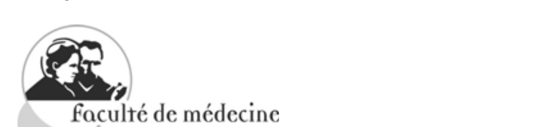
9.1.2 Poliomyélite et poliovirus

9.1.2.1 Clinique



Polio (sans y) veut dire **gris** en grec. La poliomyélite est en effet une myélite de la substance grise, plus précisément de la **corne antérieure de la moelle**. La poliomyélite est caractérisée par des paralysies périphériques apparues au cours d'un syndrome infectieux environ deux semaines après le contage.

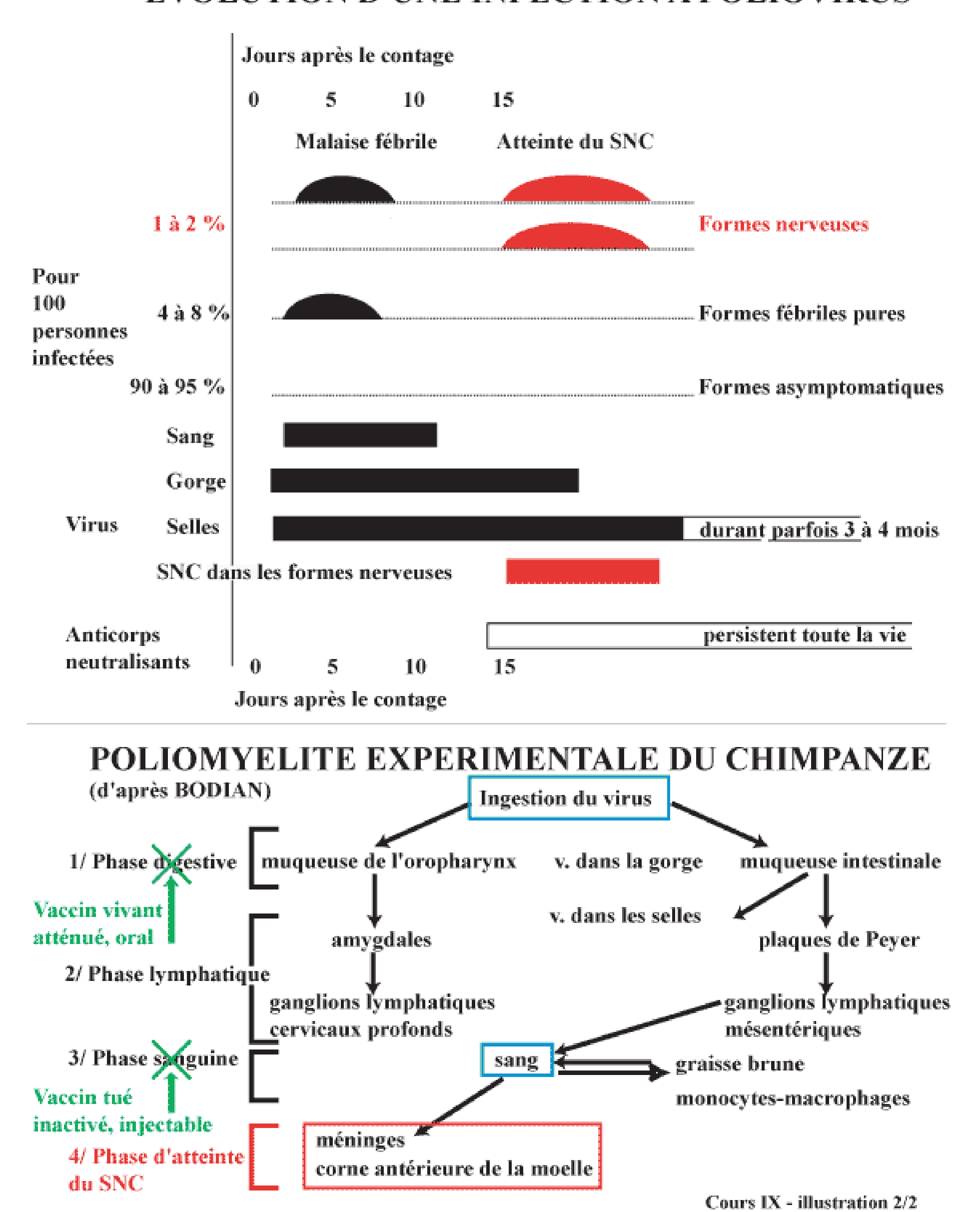
1. Il y a donc une **longue incubation** (2 semaines) parfois marquée par la succession de deux



séries de signes : une angine et une diarrhée, toutes deux discrètes, puis une semaine plus tard, un malaise général fébrile durant trois jours, régressif. Mais tout cela est inconstant, et l'incubation de deux semaines est **généralement totalement silencieuse**

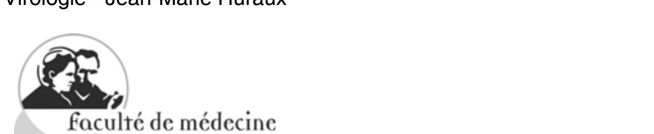
2. **Les paralysies** apparaissent au cours d'un syndrome infectieux fait de fièvre et de douleurs diffuses. Ces paralysies sont parfois précédées de rétention d'urine et d'un syndrome méningé : céphalée et raideur de la nuque. Ce sont des **paralysies** brutales, **périphériques**, c'est-à-dire flasques avec abolition des réflexes ostéo-tendineux correspondants, sans signe de Babinski, sans troubles de la sensibilité **objective**. Ce sont des paralysies asymétriques.
   Elles ont des facteurs favorisants : leur apparition et leur extension sont favorisées par la fatigue, les traumatismes, les inoculations, l'amygdalectomie, la grossesse et l'âge. Ces facteurs n'augmentent pas la fréquence des infections à poliovirus mais augmentent la fréquence des paralysies au cours des infections à poliovirus.
   En tout cas, chez l'adulte, on observe des paralysies plus graves et plus fréquentes que chez l'enfant.
3. La régression des paralysies commence au bout de deux semaines. Elle est très lente, pouvant s'étaler sur deux ans, et très souvent incomplète : les **séquelles** sous forme de **paralysies** sont le principal problème de la poliomyélite. Des années plus tard, certains malades atteints de séquelles vont connaître une aggravation de leurs paralysies : c'est le syndrome post-poliomyélitique dont le mécanisme nous échappe.
4. Un autre problème est, en phase aiguë, la possibilité **d'atteinte respiratoire**.
   Elle peut résulter de trois mécanismes :
   - paralysie des muscles respiratoires,
   - atteinte du centre respiratoire bulbaire
   - ou atteinte du noyau du IX, ce qui donne des troubles de la déglutition et donc des atélectasies pulmonaires.
5. **Les formes neurologiques, c'est-à-dire avec paralysies, sont l'exception**, ne représentant pas plus de **1 à 2 % des infections** à poliovirus. Dans 5 % des cas l'infection à poliovirus donne uniquement le malaise général fébrile de trois jours. Dans l'immense majorité des cas, les infections à poliovirus sont inapparentes, surtout chez les jeunes.

9.1.2.2 Parcours de l'infection dans l'organisme



Cette **diversité dans l'expression clinique** correspond au fait que, dans l'organisme, le **parcours du virus va plus ou moins loin**. Ce parcours, lorsqu'il est complet, comporte quatre phases successives.

1. Phase **digestive** : le virus, inhalé ou plus souvent ingéré, se multiplie dans la muqueuse pharyngée et intestinale, de sorte qu'il est présent dans la gorge et dans les selles. A cela correspond l'inconstante angine ou diarrhée initiale.
2. Phase de multiplication **lymphatique**, dans les formations lymphatiques, les amygdales, les ganglions cervicaux profonds pour la gorge, et pour le tube digestif dans les plaques de Peyer



et les ganglions mésentériques.

3. Phase de **virémie**. Chez certains sujets, à partir des ganglions lymphatiques, le virus gagne par virémie, le système monocytes-macrophages (système réticuloendothélial et graisse brune). Il s'y multiplie, ce qui donne le malaise fébrile de trois jours, et alimente la virémie.
4. La 4e phase ne concerne donc que 1 à 2 % des sujets infectés : c'est l'atteinte du **système nerveux central**. Elle suppose toutes les phases précédentes, en particulier la virémie. Cette atteinte du système nerveux central donne les paralysies ou une méningite lymphocytaire, ou ces deux manifestations associées. Selon les cellules nerveuses atteintes, neurones ou cellules gliales, les paralysies seront définitives ou régressives.

9.1.2.3 Diagnostic au laboratoire

1. **Isolement du virus**. Il est présent en abondance dans la **gorge** et les **selles** au début de la maladie. Il ne reste que quelques jours dans la gorge, mais il persiste durant **des semaines dans les selles**, et contamine ainsi l'environnement.
   Les trois virus sont très faciles à isoler car **résistants** : pas de problèmes de transport des prélèvements qui peut se faire simplement dans la glace ordinaire. Les trois poliovirus **se multiplient très bien**, très rapidement en cultures de cellules courantes (KB ou cellules rénales de singe). Le typage par séro-neutralisation se fait en trois jours. **On différencie souches sauvages et souches vaccinales par anticorps monoclonaux.**
2. **Sérodiagnostic**.C'est la recherche d'une élévation du titre des anticorps sur deux sérums, précoce (S1) et tardif (S2).
   Il se fait en neutralisation avec la souche du virus isolé chez le malade. Si l'on n'a pas fait ou pas réussi l'isolement, il faut faire, avec une souche de référence, trois sérodiagnostics, un pour chaque sérotype. En raison de la longue incubation de la maladie, **le sérodiagnostic est souvent en défaut** : lors du prélèvement de S1, les anticorps sont déjà à leur maximum dans la moitié des cas et l'on manque l'élévation du titre des anticorps.
3. **Diagnostic rapide** par **RT-PCR** est de plus en plus pratiqué par les laboratoires spécialisés. Il utilise des amorces correspondant à une région conservée du génome parmi les entérovirus qui, à défaut d'antigènes communs, ont des séquences génomiques communes.
   En pratique, **isolement en culture et RT-PCR sont les meilleures techniques de diagnostic.**
4. **Indication** : devant une suspicion de poliomyélite, la gravité de la maladie impose ici sans contestation de faire un diagnostic virologique. L'intérêt épidémiologique est évident.

9.1.2.4 Vaccination contre la poliomyélite

On n'a pas à ce jour de chimiothérapie active sur ces virus, malgré l'existence d'une ARN polymérase virale ARN dépendante, et d'une protéase virale qui auraient pu constituer de très bonnes cibles. **Le seul traitement est préventif**.
C'est la vaccination, très efficace, par un **vaccin triple** antipolio 1 + polio 2 + polio 3. Il en existe deux sortes, le vaccin inactivé (tué) et le vaccin atténué (vivant), mais la préférence va maintenant en France au vaccin inactivé (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).

	Poliovaccin oral [1]	Poliovaccin injectable [1]
Nature	Virus mutants atténués par séries de passages en cultures cellulaires	Virus sauvages inactivés par agents physicochimiques
Dénomination courante	Vaccin vivant	Vaccin tué
Multiplication dans l'organisme	Oui	Non
Diffusion à l'entourage	Oui	Non
Induction d'une immunité au niveau de la porte d'entrée	Oui	Non
Blocage de la progression de l'infection vers le système nerveux central (prévention des paralysies)	Oui	Oui
Risque de perte de l'atténuation par mutation réverse ou par recombinaison avec un coxsackievirus[2]	Oui	Non
Risque de neurovirulence chez les personnes immunodéprimées[2]	Oui	Non
Utilisation chez la femme enceinte	Contre-indiquée	Recommandée
Coûts de production et administration	Modéré	Elevé

(1) Chacun des deux est un mélange trivalent, associant en fait vaccins anti-polio 1 +2 +3. Ce mélange est administré en 3 prises à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel un an plus tard.
(2) Les paralysies poliomyélitiques résiduelles dans les zones où l'éradication est effective sont dues au poliovaccin oral. Seul le poliovaccin injectable est recommandé en France.
Importance du respect de la chaîne du froid, surtout pour le vaccin oral.
Cours IX illustration 2bis

1. ***Vaccin « tué »***. Il est préparé à partir de virus ***inactivés*** par divers moyens physico-chimiques : le formol et la chaleur. Ce vaccin fait d'***antigène inerte*** ne se multiplie pas. Il s'administre en injection par voie intra-musculaire ou sous-cutanée ; il faut procéder à trois injections séparées par un mois d'intervalle. Ce vaccin protège à 70-90 %.
   Il **suscite des anticorps circulants**, qui **empêchent la virémie** en cas de contamination ultérieure par les poliovirus : il prévient la phase 3 et donc la phase 4 de la progression des poliovirus. Grâce à cela, il n'y a pas d'atteinte du système nerveux central. Le vaccin tué ne suscite pratiquement pas d'anticorps IgA dans les sécrétions digestives, donc **pas de barrière immunitaire digestive**. Il n'empêche pas ultérieurement une infection par les poliovirus, mais cette infection, si elle survient, ne dépassera pas les phases 1 et 2.
   Il faut pratiquer des **rappels tous les 5 ou 10 ans**. Le vaccin tué a l'avantage de ne présenter **aucun danger**, il est **utilisable et même recommandé chez la femme enceinte**, dont il protégera le nouveau-né. Il n'est pas **contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés.**
2. ***Vaccin vivant***. Il est fait de ***mutants atténués*** obtenus de la façon suivante : on a passé en série une cinquantaine de fois des poliovirus naturels, donc neuropathogènes au départ, en culture de cellules, cultures de cellules rénales de singe en particulier. Cette opération a sélectionné des mutants qui se sont bien adaptés à ces cellules, mais du même coup « désadaptés » au système nerveux central : ils sont quasiment non neuropathogènes.
   Ce vaccin est fait de virus vivants qui **se multiplient dans l'organisme** mais qui ne vont pas jusqu'à la phase 4, **n'atteignent pas le système nerveux central,** chez l'hôte normal du



moins.

Quand on les inocule au singe directement dans la moelle épinière, ils se multiplient parfois au point d'inoculation, mais pas au-delà, alors que les poliovirus naturels, dits sauvages, donneraient par cette voie des paralysies foudroyantes du fait d'une extension de l'infection à tout le système nerveux central.

Ces mutants ont donc un pouvoir neuropathogène extrêmement réduit, **chez l'hôte normal du moins.**

Donc, le vaccin vivant est administré par **voie naturelle, buccale** (en gouttes), ce qui le rend beaucoup **moins coûteux** que le vaccin tué. On donne, comme pour le vaccin inactivé, trois doses de vaccin trivalent à un mois d'intervalle. Le vaccin se multiplie dans le tube digestif. **Comme c'est un mélange d'entérovirus, il peut diffuser aux membres de l'entourage.** Il suscite des anticorps IgA digestifs et réalise ainsi **une barrière immunitaire locale.**

Il est efficace à presque 100 %, et son action est plus durable que celle du vaccin tué. Néanmoins par prudence on conseille un rappel tous les 5 ans à 10 ans.

Comme tout vaccin vivant, le vaccin polio vivant est **contre-indiqué chez la femme enceinte**. **Il est formellement contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés, ou même *dans l'entourage d'un sujet immunodéprimé* (risque de diffusion)** : il donne parfois chez les sujets immunodéprimés une atteinte du système nerveux central plus grave encore que la poliomyélite « normale », faite **de paralysies progressives et d'une encéphalite** souvent mortelles.

De plus, même chez le sujet immunocompétent, il donne exceptionnellement des paralysies identiques à la poliomyélite. Cela par **mutation réverse** qui restaure la neurovirulence. Un tel évènement survient une fois pour plusieurs millions de prises du vaccin et concerne le sujet vacciné lui-même, et plus souvent encore les membres de l'entourage. Ces mutations réverses sont en effet favorisées par les passages d'homme à homme, telles qu'on en voit dans l'entourage des sujets vaccinés. Donc, quand on vaccine un enfant par le vaccin vivant, il est conseillé de vacciner simultanément les parents s'ils ne l'ont été et il est impératif de vérifier l'absence de sujets immunodéprimés dans l'entourage (leucémie, greffe, par exemple).

Autre inconvénient du vaccin vivant : il est plus thermolabile que le vaccin inactivé et **rapidement invalidé par rupture de la chaîne du froid** comme cela se voit parfois dans le Tiers Monde. C'est là aussi qu'il peut être concurrencé dans l'intestin par d'autres entérovirus qui vont l'empêcher de se multiplier (**interférence**).

3. *Résultats de la vaccination*

Avant la vaccination dans tous les pays riches, le nombre de paralysies allait en augmentant tous les ans. On a compté 18.000 cas de polio en 1955 aux U.S.A., 7 cas en 1975 grâce à la vaccination.

Néanmoins **la poliomyélite n'est pas éradiquée. Notamment dans le Tiers Monde**, où jusqu'à ces dernières années le nombre de paralysies augmentait tous les ans dans les pays où l'on ne vaccinait pas correctement. En effet, lorsque l'hygiène s'améliore dans ces pays, les risques de contamination fécale-orale diminuent et ainsi les sujets rencontrent les poliovirus plus tard dans la vie, à un âge où le taux de paralysies au cours des infections est plus élevé.

On a vu le même phénomène avec un autre picornavirus, le virus de l'hépatite A, donnant l'hépatite plus souvent et plus sévèrement chez l'adulte que chez l'enfant.

En France, où la circulation des poliovirus est très réduite depuis plusieurs années, **seul est utilisé le vaccin inactivé**, sans danger (alors que le risque de paralysies vaccinales par le vaccin buvable chez le sujet vacciné ou dans son entourage est de l'ordre de 1/1.000.000). Appliqué correctement dans les pays nordiques, il y a fait disparaître totalement la poliomyélite, sans les risques du vaccin vivant.

4. *Pratique de la vaccination* : quel que soit le type de vaccin, on vaccine à 2, 3, 4 mois et rappel à 16-18 mois (+ Diphtérie Tétanos Coqueluche *Hemophilus influenza* b et hépatite B) puis 6 ans (+DT), 11-13 ans (+DT, hépatite B et Rougeole Oreillons Rubéole), 16-18 ans (+DT) puis tous les 10 ans (+DT). **Voir calendrier vaccinal en fin de polycopié** (page 257 et page 261). **Avant un voyage dans le Tiers-Monde**, il est vivement recommandé de vérifier la mise à jour de son état vaccinal et si besoin de **faire un rappel.**
L'OMS a lancé une campagne d'éradication de la poliomyélite dans le monde, avec par exemple la vaccination de 250 millions d'Asiatiques en deux mois en décembre 96 et janvier 97. Le programme **d'éradication apparaît en bonne voie** puisqu'il n'y a plus de poliomyélite en Amérique ni du Nord, ni du Sud. Cependant, en **Afrique**, les **guerres et les troubles politiques vont à coup sûr retarder l'éradication.**

9.1.3 Échovirus et coxsackievirus

9.1.3.1 Clinique

Se reporter à l'illustration IX-1. Insistons sur les infections **asymptomatiques** ou fébriles simples, sur les épidémies de **méningites lymphocytaires** aiguës bénignes, de fièvres **éruptives**. Ajoutons que des infections à coxsackie B ont pu être associées au déclenchement d'un diabète juvénile et que l'entérovirus 70 est à l'origine de conjonctivites hémorragiques. Récemment l'entérovirus 71 a donné des formes neurologiques graves avec cas mortels lors d'épidémies en Asie du Sud-Est.

9.1.3.2 Diagnostic

L'isolement du virus se fait à partir de prélèvement de gorge et de selles, éventuellement du liquide céphalo-rachidien ou du liquide de vésicule. Ces virus stables se multiplient en culture de cellules, sauf certains coxsackie A qui exigent l'inoculation aux souriceaux nouveau-nés.
Le sérodiagnostic passe par l'isolement du virus, car il n'y a pas un sérodiagnostic coxsackie, mais 30 sérodiagnostics distincts. Idem pour les échovirus. Donc sérodiagnostic uniquement vis-à-vis du virus isolé chez le malade.
Il existe, comme on l'a vu, un test de détection des entérovirus par **RT PCR sur séquence génomique conservée**, qui est devenu **l'examen essentiel du diagnostic virologique**.

9.1.3.3 Traitement

Il n'y pas de vaccin, vu la multiplicité des sérotypes (une trentaine de coxsackie et autant d'échovirus). Ce qui est intéressant pour ces virus c'est la diversité des manifestations cliniques résumées dans le tableau de **l'illustration IX-1.**

9.2 Virus des gastroentérites

Ils sont responsables de plus de la moitié des gastroentérites, celles-ci causant, par déshydratation, la mort de 2 x 10^6 enfants par an dans le monde. Il ne s'agit pas des entérovirus, pour lesquels l'infection du tube digestif, constante, est asymptomatique. Il s'agit de virus longtemps méconnus, car difficiles ou impossibles à isoler en culture de cellule *in vitro* et reconnus initialement par examen en microscopie électronique des selles où ils sont excrétés en abondance. L'infection par ces virus de gastroentérite est une infection localisée à la porte d'entrée digestive, les signes apparaissant après une courte incubation de quelques jours. Ces infections procèdent par épidémies. Le diagnostic de l'agent responsable n'est pas clinique, mais l'on dispose de tests virologiques directs faciles à mettre en œuvre, comme le test au latex pour les rotavirus.

9.2.1 Rotavirus

Les rotavirus sont responsables de la moitié des gastro-entérites (vomissements + diarrhée) aiguës du nourrisson. Ils ne se multiplient pas en culture de cellules.
On les reconnaît **uniquement par examen direct des selles**, initialement en **microscopie électronique** et désormais en pratique courante par **ELISA** ou plus simplement encore par un ***test au latex (Rotalex)***, test sur lame utilisant des particules de latex enrobées d'anticorps rotavirus : un extrait de selles contenant du virus les agglutine.
Leur nom vient de l'existence d'une double capside qui, en électro-microscopie d'un extrait de selles, leur donne un aspect en **roue** très évocateur. **Ce ne sont pas des picornavirus**, mais ce sont des virus nus à ARN : contrairement aux entérovirus et aux rhinovirus qui sont à ARN monocaténaire et de petite taille, les rotavirus ont un ARN bicaténaire et en 11 segments, et une taille supérieure.
On dispose d'un sérodiagnostic mais il est sans aucun intérêt pour une maladie virale localisée avec du virus en abondance au niveau des lésions.
Curieusement, les gastro-entérites de l'enfant à rotavirus sévissent surtout **l'hiver** (et constituent, avec les infections à virus RS, les deux 1ères causes de la surcharge de travail des pédiatres en cette saison). Elles donnent fréquemment des vomissements et une déshydratation. Finalement, parmi les gastro-entérites de l'enfant, 20 % sont de causes inconnues, 20 à 30 % d'origine bactérienne (Salmonelles, Shigelles, E. coli) et 50 % à rotavirus.
Dans les pays du Tiers Monde où l'on ne sait pas traiter à temps la déshydratation causée par la diarrhée et les vomissements, **les rotavirus sont responsables de nombreux décès au cours de la petite enfance (≥ 1 million par an).**
Diverses formules de **vaccin vivant** ont été mises au point et sont actuellement en cours d'essais mais aucune n'est disponible actuellement dans le commerce. Dans le Tiers Monde, en attendant les futurs vaccins, la stratégie actuelle est de centrer les ressources et les efforts sur le traitement symptomatique de la déshydratation, qui vaut pour les diarrhées de toute cause et en a, dans tous les pays, réduit spectaculairement la mortalité.
Une formule de vaccin vivant a été abandonnée par le fabricant après avoir été associée à de rares cas d'invagination intestinale aiguë (IIA) du nourrisson (1 cas pour 10 000). Cela étant, ce risque d'IIA faible vaut probablement la peine d'être couru dans les pays du Tiers Monde. Affaire délicate, à suivre (les rapport coût/bénéfices et risques/bénéfices peuvent différer selon les pays).

Les rotavirus peuvent donner des diarrhées sévères chez les sujets immunodéprimés et chez les personnes âgées.

9.2.2 Petits virus nus à ARN responsable de gastroentérites

Ce sont les **astrovirus** et les **calicivirus** (dont les norovirus, anciennement agent de Norwalk et virus voisins). Ils donnent des épidémies brutales, d'origine **alimentaire** ou hydriques, dans les **collectivités** (cantines, croisières), cela à **tous les âges**.

9.2.3 Adénovirus des gastroentérites

Ce sont les sérotypes 40 et 41. Ils sont responsables d'une faible proportion des gastroentérites du jeune enfant et peuvent donner des invaginations intestinales aiguës. Leur isolement en culture de cellules est pratiquement impossible, mais l'on dispose d'un test au latex (Adénolex) si l'on veut les déceler dans les selles.

9.3 Points importants

Entérovirus, virus nus ARN à 1 brin

- Les entérovirus (poliovirus, coxsackievirus, échovirus et entérovirus numérotés au-delà de 70) ont l'épidémiologie des entérobactéries, mais ils ne donnent pas de gastroentérites.
- Les poliovirus comportent 3 sérotypes, les paralysies s'observent dans 1 à 2 % des infections, au terme d'une infection généralisée aboutissant à l'atteinte de la corne antérieure de la moelle.
- La poliomyélite, grâce à la vaccination de masse, est en voie d'éradication, mais persiste encore en Afrique.
- Le vaccin antipoliomyélitique inactivé, tué, est à préférer au vaccin vivant atténué, car il est dépourvu de risque.
- Le vaccin vivant est très efficace et peu coûteux mais il est très dangereux pour les sujets immunodéprimés (sujets vaccinés ou vivant dans l'entourage d'un sujet vacciné) et fragile
- Les vaccins antipoliomyélitiques sont trivalents et administrés en trois prises à un mois d'intervalle à partir de 2 mois, avec une dose de rappel à 16-18 mois, puis tous les 10 ans.
- Il y a environ 30 sérotypes de coxsackievirus et autant d'échovirus, de sorte qu'il n'y a pas de vaccin disponible.
- Les entérovirus sont la principale cause des méningites lymphocytaires pures (penser

aussi au virus des oreillons, au VIH, à *Listeria monocytogenes*, à la tuberculose).

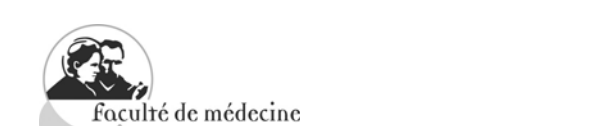
— La RT PCR est de plus en plus utilisée pour le diagnostic des infections à entérovirus.

Rotavirus, virus nus ARN à 2 brins

— Ils sont les principaux responsables des gastro-entérites du nourrisson et en tuent un million par an de par le monde.
— Ils ne sont pas isolables en culture de cellules, mais il existe des tests directs simples sur selles, comme le test au latex.
— Le vaccin n'est pas au point actuellement.
— L'essentiel du traitement est la réhydratation.

Astrovirus & Calicivirus

— Ce sont les responsables des épidémies de diarrhées virales d'origine alimentaire en collectivités.



Chapitre 10

« Autres virus à ADN » : adénovirus, polyomavirus, papillomavirus, parvovirus, poxvirus

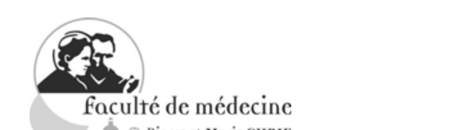
« Autres virus à ADN »
Ayant vu les herpèsvirus (cours II et III) et le virus de l'hépatite B (cours V), il s'agit des adénovirus, des polyomavirus, des papillomavirus, des parvovirus, et des poxvirus.
Ils ont en commun d'être des virus à ADN, soit nus, soit, en ce qui concerne les poxvirus, des virus dépourvus de péplos au sens strict du terme ; **tous** sont donc des virus **particulièrement résistants**.

10.1 Adénovirus

Ce sont des virus à **ADN**, sans péplos, donc **nus** ; leur capside est icosaédrique. Les 12 capsomères de sommet portent un spicule doué *in vitro* de propriétés **hémagglutinantes**. La base des capsomères de sommet a des propriétés cellulotoxiques directes : de forte concentration de virus donnent un ECP en quelques heures avant toute réplication du virus. Plus de 40 sérotypes humains ont été reconnus. Ces virus ont une affinité pour le tissu lymphoïde où certains sérotypes déterminent une infection latente, particulièrement dans les amygdales. C'est de là qu'ils tirent leur nom (tissu **adénoïdien**). Nombre d'adénovirus sont des virus **expérimentalement cancérigènes.**
Aux sérotypes initialement reconnus, il faut ajouter des adénovirus associés à des diarrhées du nourrisson, non cultivables en cellules *in vitro*, détectables seulement à l'examen des selles en microscopie électronique ou par test au latex (cf plus loin).

10.1.1 Clinique

Les adénovirus se multiplient surtout dans l'arbre **respiratoire**, l'**œil** et le **tube digestif**. Les infections induites par les adénovirus peuvent se classer sous huit rubriques.



La clinique est très variée en raison de **l'affinité des adénovirus pour le tissu lymphoïde**, qui est **ubiquitaire.**

1. **Pharyngites**
   Pharyngite aiguë banale congestive donnant de la fièvre, de la dysphagie, de la toux, une rougeur pharyngée. Parfois c'est une pharyngite exsudative, sous forme de « points blancs » sur les amygdales. Il s'y associe des adénopathies cervicales.
2. **Broncho-pneumothapies**
   Il en existe deux formes :
   1. **Forme habituelle résolutive**.
      Elle se traduit par fièvre, toux, écoulement nasal ; on entend des râles de bronchite, ou de broncho-alvéolite dans la moitié des cas. A la radio on voit des infiltrats pulmonaires dans 10 % des cas, qui peuvent persister plusieurs semaines. Au total, c'est un tableau de broncho-pneumopathie virale sans particularités cliniques.
   2. **Forme grave**, voire mortelle, touche surtout les très jeunes enfants. C'est une broncho-pneumopathie brutale, avec des signes de détresse respiratoire (polypnée, cyanose, tirage sus et sous-sternal, battement des ailes du nez). Des signes sont très évocateurs de pneumopathie grave à adénovirus : ce sont d'une part le **méningisme**, c'est-à-dire une raideur méningée, mais sans signes biologiques de méningite (LCR normal), et d'autre part des **troubles de la conscience**, irritabilité, somnolence, voire des convulsions ou un véritable coma.
      D'autres signes associés très divers sont également fréquents : des signes de défaillance cardio-vasculaire, un météorisme abdominal, une éruption maculo-papuleuse à tendance hémorragique, une albuminurie, des œdèmes des extrémités.
      La mort survient dans un tiers des cas. En cas de survie, il se développe souvent, plus tard, **des lésions résiduelles**, à type de dilatation des bronches, d'atélectasie.
      Cette pneumonie grave à adénovirus implique presque toujours **le sérotype 7**, qu'on retrouve à l'autopsie non seulement dans l'épithélium trachéo-bronchique mais dans le foie, la rate, le sérum, parfois le système nerveux central.
      Donc cette pneumopathie grave à adénovirus type 7 est une infection généralisée avec, entre autres, une localisation pulmonaire. Elle survient sans prédominance saisonnière, aussi bien l'hiver que l'été, puisqu'il s'agit de virus sans péplos et cela s'oppose aux pneumopathies graves dues à la grippe ou au virus respiratoire syncytial.
      D'autres virus que les adénovirus sont responsables de pneumonies graves :
      le virus respiratoire syncytial, les virus influenza types A et B, les hantavirus, le virus de la rougeole, le CMV, ces deux derniers virus donnant des pneumopathies graves chez les sujets immunodéprimés. Parmi les diagnostics bactériologiques à évoquer, vient en première place la légionellose. A cette liste, s'ajoute désormais le coronavirus du SRAS ou SARS CoV.
3. **Conjonctivites**
   Conjonctivite congestive simple ou folliculaire, avec adénopathie satellite, c'est-à-dire adénopathie prétragienne, devant le conduit de l'oreille. On a souvent une atteinte simultanée de l'œil et du pharynx, c'est la fièvre adéno-pharyngo-conjonctivale (APC).
4. **Kérato-conjonctivite épidémique**
   Curieusement, elle est due très souvent à l'adénovirus **type 8**. C'est une kératite superficielle ponctuée qui guérit habituellement sans séquelles.
   Elle survient surtout chez des sujets aux conjonctives préalablement lésées par des microtraumatismes, par exemple chez les ouvriers métallurgistes qui travaillent en atmosphère très empoussiérée (ouvriers sableurs).

Les atteintes oculaires à adénovirus, qu'il s'agisse de conjonctivite ou de kérato-conjonctivite procèdent parfois par **épidémies** dans les services d'ophtalmologie car les adénovirus qui sont des virus nus persistent dans l'environnement et notamment sur les appareils d'examens ophtalmologiques ou sur les compte-gouttes pour collyre, ces derniers devant être individuels.

5. **Exanthèmes**
   Les infections à adénovirus s'accompagnent parfois d'éruptions maculo-papuleuses pouvant simuler la rougeole.
6. Certaines **invaginations intestinales aiguës** de l'enfant sont dues à une adénite mésentérique à adénovirus.
7. **Des gastro-entérites** infantiles sont dues à des adénovirus que l'on ne peut isoler en culture de cellule. Mais ils sont si abondants dans les selles qu'on peut les y détecter par microscopie électronique ou plus simplement par agglutination de particules de latex porteuses d'anticorps anti-adénovirus (Adénolex).
8. L'adénovirus type 11 donne chez l'enfant des **cystites hémorragiques.**
9. **Un grand nombre d'infections à adénovirus sont inapparentes**. On a pu estimer que dans sa vie un homme fait plus de 10 infections à adénovirus.
   Lorsque l'on met en culture du tissu amygdalien prélevé lors d'une amygdalectomie, on trouve un adénovirus dans plus de la moitié des cas (c'est ainsi que ROWE a découvert les adénovirus en 1953).
10. **Chez les immunodéprimés**, notamment chez les **greffés de moelle**, on a à l'inverse décrit des **formes graves** polyviscérales disséminées (avec hépatite) ou localisées à l'encéphale.

10.1.2 Diagnostic au laboratoire

On dispose de trois moyens diagnostiques : l'isolement du virus, le diagnostic virologique rapide et le sérodiagnostic, les deux premiers pouvant être regroupés en un paragraphe « détection directe du virus ».

10.1.2.1 Diagnostic direct

La détection du virus est habituellement le meilleur moyen de faire le diagnostic virologique, le plus direct, le plus spécifique. Il faut rechercher le virus dans les **sécrétions respiratoires** par écouvillonnage de gorge, ou mieux par aspiration des mucosités naso-pharyngées.
Il faut également rechercher le virus dans les **selles** puisque les adénovirus sont des virus nus, capables de se multiplier dans le tube digestif.
En cas de conjonctivite ou de kératite, on procède à un **frottis de la conjonctive** palpébrale avec un écouvillon exprimé dans un tube de milieu de transport. En cas de cystite hémorragique, on prélève les urines d'une seule miction.
Dans les **infections graves des immunodéprimés**, le virus est présent dans le **sang**.
Pour le transport au laboratoire, la glace suffit puisque l'on a affaire à des **virus nus, relativement thermorésistants.**

1. Pour l'**isolement**, les adénovirus humains se multiplient essentiellement en culture de cellules humaines, notamment en culture de cellules KB. L'effet cytopathique consiste en un aspect en dentelé de la nappe cellulaire, par rétraction du cytoplasme des cellules infectées sur un



noyau altéré. Ce virus à ADN se multiplie dans le noyau, siège d'une inclusion centro-nucléaire basophile. Cet effet cytopathique est relativement lent, il peut n'apparaître qu'après plusieurs passages (repiquages). On procède ensuite au typage du virus qui indiquera auquel des ≈ 40 sérotypes humains on a affaire.
Donc, l'isolement est facile, car ces **virus résistants** se multiplient bien dans des **cultures cellulaires très courantes** comme les cellules KB, mais cet isolement **peut parfois demander du temps**. Indépendamment de l'ECP habituel par multiplication virale, un inoculum massif peut donner en quelques heures une altération particulière de la morphologie cellulaire (décollement de la nappe cellulaire) par action cytotoxique directe.

2. **D'où l'intérêt du diagnostic virologique rapide**
Dans les sécrétions naso-pharyngées, bronchiques ou dans les frottis conjonctivaux on peut détecter en **immunofluorescence des cellules infectées** au cours des **infections respiratoires** et **oculaires** à adénovirus. Cet **immuno-cytodiagnostic** est réalisable avec le même anticorps anti-adénovirus car tous les adénovirus ont en commun une protéine de capside porteuse de la même spécificité antigénique.
Les diarrhées à adénovirus non cultivables sont reconnus par examen direct des **selles** en **microscopie électronique** ou plus communément **par agglutination de particules de latex porteuses** d'anticorps dirigé contre l'antigène commun aux adénovirus (Adénolex).
Pour les adénovirus comme pour d'autres virus, la **PCR** est de plus en plus utilisée, notamment pour les **greffés de moelle**, sur le sang (analogie avec le CMV).

10.1.2.2 Diagnostic indirect : le sérodiagnostic

La mise en évidence d'une séroconversion a pour intérêt de confirmer le diagnostic d'infection actuelle (par opposition aux infections inapparentes chroniques).

L'idéal est de faire le sérodiagnostic vis-à-vis de la souche du virus isolé chez le malade, sérodiagnostic en neutralisation, en inhibition de l'hémagglutination car la plupart des adénovirus sont doués de propriétés hémagglutinantes. La réaction d'inhibition d'hémagglutination (IHA) est une réaction physico-chimique, rapide, facile, contrairement à la neutralisation qui est une réaction longue, puisqu'elle implique la multiplication du virus en culture de cellules.

Si l'on n'a pas isolé le virus chez le malade, et que l'on soupçonne malgré tout une infection à adénovirus, on a la possibilité de recourir au sérodiagnostic de groupe en fixation du complément, comme en immunofluorescence, valable pour n'importe quel adénovirus. En effet tous les adénovirus ont en commun un antigène fixant le complément correspondant à une protéine de capside. Donc une réaction de fixation du complément utilisant cet antigène commun, permet de rechercher une augmentation du titre des anticorps en cas d'infection par l'un des $\simeq$ 40 adénovirus quel qu'il soit.

Soulignons que les adénovirus sont les seuls virus pour lesquels existe un tel sérodiagnostic de groupe. Ce sérodiagnostic de groupe en fixation du complément est commode puisqu'il n'exige pas l'isolement du virus. Mais il ne donne aucune indication sur le type du virus, ce qui est insuffisant pour une étude épidémiologique sérieuse.

Rappel : sérodiagnostic = examen simultané d'une paire de sérums encadrant l'éventuelle séroconversion ou l'élévation du titre des anticorps qui est une variation d'au moins 1 à 4. Le **résultat du sérodiagnostic demande au moins trois semaines**, le temps de prélever le **deuxième sérum** et de faire la réaction. Donc il faut **privilégier la détection du virus** par isolement ou par diagnostic virologique rapide, si l'on a décidé de faire un diagnostic virologique exact.

10.1.2.3 Indications de ces examens virologiques

Un diagnostic virologique exact n'est certainement pas indispensable en pratique médicale courante pour une infection bénigne isolée et sans chimiothérapie antivirale. En revanche il est intéressant en cas **d'épidémie**, ou bien encore en cas de **forme grave**. Enfin ce diagnostic virologique exact est nécessaire quand on prétend faire une **étude** sérieuse, par exemple un essai thérapeutique sur les infections respiratoires virales.

10.1.3 Pouvoir cancérigène des adénovirus

Certains adénovirus humains ont un pouvoir cancérigène, mais il s'agit d'un pouvoir cancérigène **purement expérimental**, chez l'animal.

Les adénovirus humains ne se multiplient bien qu'en culture de cellules humaines. Il n'y a pas d'animal de laboratoire permettant une multiplication aisée du virus. Pourtant, si l'on inocule certains adénovirus humains (par exemple les types 12, 18 ou 31) au **hamster nouveau-né**, on observe l'apparition de tumeur maligne au point d'inoculation après un délai de 1 à 2 mois. Ce pouvoir cancérigène se manifeste également en culture de cellules : si l'on inocule ces adénovirus humains à des cellules de hamster cultivées in vitro, **les cellules normales ainsi infectées se transforment en cellules anormales** qui ont tous les caractères des cellules cancéreuses.

Il y a dans les cellules animales une infection abortive c'est-à-dire un **début** de multiplication virale qui n'aboutit pas à la production de nouveaux virus : pas de fabrication de protéines constituant le virus (pas de fabrication de protéines de capside virales) mais expression **d'une partie** de l'information génétique virale avec des messagers viraux et fabrication d'une protéine d'origine virale n'entrant pas dans la constitution du virus : c'est l'antigène T (T= tumeur). Cette infection incomplète (« abortive ») est transformante, et dans toute la descendance de ces cellules tumorales, on retrouve une partie de l'ADN viral incorporé à l'ADN cellulaire, ainsi que des messagers viraux et l'antigène T.

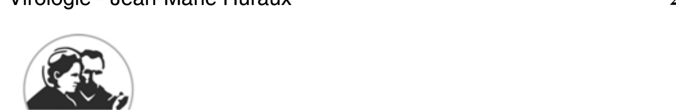
La transformation des cellules normales de rongeurs en cellules cancéreuses suppose l'intégration d'une partie du génome viral dans le génome cellulaire. Il s'agit d'une région codant pour les protéines précoces 1EA et 1EB (E pour early). La cancérisation se fait en 2 étapes : l'expression du gène E1A entraîne l'immortalisation et celle du gène E1B entraîne la cancérisation avec possibilité de métastases. **Le mécanisme menant à la cancérogenèse est attribué à la capacité de la protéine E1B à se fixer sur la protéine Rb pour l'inhiber, cette protéine Rb** étant le produit d'expression d'un anti-oncogène normal (indispensable) du génome cellulaire.

Il s'agit bien d'un pouvoir cancérigène **expérimental**. Chez l'homme, dans les cellules tumorales humaines d'origine très diverses, on a recherché l'antigène T des adénovirus, des messagers viraux propres aux adénovirus, des fragments d'ADN viral : toutes ces recherches ont été négatives. **Donc, les adénovirus humains cancérigènes chez l'animal ne semblent pas cancérigènes chez l'homme.**

10.1.4 Traitement

Un vaccin a été mis au point, notamment contre le type 7 mais il est peu utilisé et indisponible en France. Surtout, un antiviral est actuellement **à l'essai** dans les formes graves, **l'HPMPC ou cidofovir : chez les greffés** de moelle, on recherche par PCR dans le sérum - et l'on quantifie - une virémie qui, si elle est importante, déclenche un **traitement anticipé** avant toute apparition de signes cliniques (donc, comme pour le CMV chez ce type de malades).

L'utilisation des adénovirus comme **vecteur en thérapie génique** a entraîné un regain d'intérêt pour cette famille. On s'adresse, bien sûr, à des adénovirus non oncogènes chez les hamsters (le type 5 par exemple). Deux **obstacles** à la thérapie génique sont l'existence **d'anticorps de groupe chez les patients**, réduisant l'efficacité du traitement, et le caractère cytotoxique des fortes con-



centrations d'adénovirus (**accident mortel** de Jesse Gelsinger, par méconnaissance de cette notion de virologie très classique).

10.2 Papovavirus

10.2.1 Généralités

On a appelé papovavirus des **virus** nus à **ADN**, remarquables par leur **pouvoir oncogène.**
Papova a été un sigle construit avec les deux premières lettres du nom des premiers membres de cet ensemble : virus des **pa**pillomes, virus du **po**lyome de la souris, agent **va**cuolant (ancienne dénomination du virus simien n° 40 ou SV 40).
Les papovavirus comportent en fait deux familles distinctes, les *Polyomaviridae* et *Papillomaviridae*. Leur structure diffère par le diamètre de la particule virale et le poids moléculaire de l'ADN : 45 nm et 3,5 x 10^6 daltons pour les polyomavirus, 55 nm et 5 x 10^6 daltons pour les papillomavirus.
l'ADN viral des polyomavirus et des papillomavirus est bicaténaire, circulaire, torsadé, combiné à des histones cellulaires, de sorte que l'on a pu parler de **minichromosome**. On observe parfois l'incorporation dans la particule virale d'ADN cellulaire, ce qui permet des expériences de transfert génétique entre cellules eucaryotes. La réplication de l'ADN viral se fait par l'ADN polymérase cellulaire ; il n'y a pas d'ADN polymérase virale, d'où **l'absence de chimiothérapie antivirale comparable à celle qui existe pour les *Herpesviridae***. L'activité démontrée du cidofovir contre ces virus n'a donc pas encore d'explication claire.
Dépourvus de péplos, les virus de ces deux familles apparaissent relativement **résistants** aux procédés d'inactivation physico-chimique. Ainsi, dans les premiers temps de la vaccination contre la poliomyélite, certains lots de vaccins préparés à partir de cellules rénales de singe contaminées par le SV40, contenaient, malgré l'inactivation des poliovirus au formol, des SV40 encore infectieux

10.2.2 Famille des *Polyomaviridae*

1. L'espèce type en est le virus du polyome, virus murin infectant de façon endémique et inapparente les souris d'élevages et les souris sauvages. Ce n'est qu'**expérimentalement** et chez les rongeurs nouveau-nés que ce virus peut induire des tumeurs, leur polymorphisme extrême justifiant la dénomination de polyomavirus.
2. **Le SV40** infecte de façon inapparente l'hôte naturel, le singe asiatique rhésus. Le SV40 a été inoculé involontairement à des millions d'enfants avec certains lots de vaccins poliomyélitiques, atténués ou inactivés. Or, il induit expérimentalement des tumeurs expérimentales chez les rongeurs nouveau-nés - comme le virus du polyome - et il peut même transformer des cellules fibroblastiques humaines *in vitro*, les cellules tumorales exprimant des antigènes tumoraux de spécificité virale T et t à l'instar des adénovirus. Par chance, cette mésaventure n'eut pas de conséquences fâcheuses pour les enfants vaccinés mais elle a utilement marqué les esprits et inspiré les mesures de sécurité appliquées depuis à la préparation des vaccins viraux.
3. **Le JC virus** tire son nom des initiales du malade chez qui il a été isolé, un sujet atteint de **leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP ou LMP)**. C'est une complication rare et terminale d'états d'immunodépression cellulaire prolongée : leucémie lymphoïde

chronique, maladie de Hodgkin, déficits immunitaires congénitaux, greffes allogéniques, arthrite rhumatoïde ou asthme chronique traités par immunodépresseurs. L'épidémie de SIDA a ouvert un nouveau champ d'action au virus JC, des lésions de LMP apparaissant chez 20 % des sujets à l'autopsie.

Dans les **oligodendrocytes** augmentés de volume, au sein d'une inclusion nucléaire basophile, la microscopie électronique met en évidence des amas de **nombreuses particules virales**. Cette multiplication virale abondante est certainement responsable de la **démyélinisation en foyers** coalescents caractéristique de la LMP, chaque oligodendrocyte étant dans le cerveau responsable de la myélinisation d'environ 50 neurones. A la périphérie des foyers de démyélinisation, on note souvent des **astrocytes géants** multinucléés semblables aux astrocytes malins de certains glioblastomes.

L'isolement du virus JC est fastidieux, exigeant l'inoculation de cultures primaires de cellules gliales de fœtus humain (!), qu'il détruit au bout d'un mois.

4. **Le BK** virus fut initialement isolé des urines d'un sujet transplanté rénal, aux initiales B.K, souffrant d'un rétrécissement de l'uretère greffée, avec cellules à inclusion au niveau de l'épithélium urinaire.

   Il a fallu 3 mois d'incubation aux cellules VERO inoculées pour manifester un ECP peu caractéristique (fait de cellules vacuolées et frippées).

5. **Epidémiologie des polyomavirus humains :**
   Ce sont des virus ubiquaires

   Les virus JC et BK apparaissent très largement répandus, **la majorité** (60 à 90 %) **des adultes ayant des anticorps dans le sérum.**

   On ignore comment se contaminent les sujets infectés. Ces polyomavirus humains n'ont pas d'autres réservoirs que l'homme. On ignore également les manifestations cliniques de la **primo-infection** par ces virus. On admet qu'au-delà de la primo-infection, BK et JC virus donnent une **infection chronique latente** à l'origine de **réactivation**, en particulier au cours des états d'immunodépression et au cours de la **grossesse**.

   Au cours d'une étude portant sur 1235 femmes enceintes, 2 % d'entre elles ont eu dans les urines une infection à polyomavirus, le virus le plus souvent en cause étant le JC virus.

   Il s'est toujours agi de **réinfection** (probablement endogène) sans transmission prouvée au fœtus et **sans conséquence** pour la mère.

   Finalement, les **seules manifestations cliniques consistantes des infections à polyomavirus humain** concernent les **immunodéprimés**

   Pour le **JC virus**, **neurotrope**, c'est **la LEMP** où, dans plusieurs cas, l'examen d'un sérum prélevé avant cette complication neurologique a pu prouver qu'il s'agissait alors d'une réinfection.

   Pour le **BK virus qui a un tropisme pour l'appareil urinaire**, c'est, au décours des greffes de moelle, une excrétion urinaire associée à une **cystite hémorragique** où intervient aussi la toxicité de la chimiothérapie immunodépressive pour la muqueuse vésicale ; chez les transplantés rénaux, ce sont des **néphropathies avec nécrose tubulaire** qui obligent à alléger le traitement immunosuppresseur au risque d'un rejet du greffon.

6. **Pouvoir oncogène des polyomavirus humains**

   JC et BK virus partagent avec le SV40 et avec le virus du polyome l'aptitude à induire des tumeurs chez le hamster nouveau-né et à transformer des cellules en culture *in vitro*.

   Des deux virus humains, le JC apparaît le plus oncogène, donnant expérimentalement des tumeurs cérébrales malignes (astrocytomes stade IV) dans certaines espèces de singes.

   La similitude génomique du JC, du BK virus et du SV40 se traduit par une parenté immunologique de leur an-



tigène T.

On n'a pas de preuve d'un pouvoir oncogène naturel du virus JC chez l'homme mais simplement des éléments de présomption : l'association chez un patient de LEMP et de gliomes multiples alors que le JC induit précisément des gliomes chez le hamster nouveau-né ; on a signalé l'aspect pseudo-tumoral des astrocytes bordant les foyers de LEMP. Par contre, la recherche de virus, d'antigène T et de séquences d'ADN viral dans des tumeurs humaines variées, ou la recherche d'anticorps anti-T dans les sérums des patients n'a donné aucun résultat convaincant.

7. Diagnostic virologique des infections à polyomavirus humains

La sérologie n'est vraiment pas le bon moyen de diagnostic des infections à polyomavirus (on a souvent affaire à des réinfections, la signification des IgM dites spécifiques de ces virus n'est pas claire et une élévation du titre des anticorps sériques chez un sujet à l'immunité profondément perturbée ne saurait être tenue pour preuve formelle d'infection).

L'**isolement** du virus n'est fait que dans des **laboratoires très spécialisés** car ces virus se multiplient très lentement et dans des cellules qui, pour le virus JC, sont très particulières.

Le diagnostic virologique de LEMP a reposé longtemps sur la **biopsie cérébrale** (à l'autopsie) montrant en **microscopie électronique**, dans les **inclusions** des **oligodendrocytes**, les amas de particules virales caractéristiques.

Depuis peu, on peut obtenir une forte **présomption de LEMP** par la mise en évidence de séquences du virus **JC** par **PCR sur le liquide céphalorachidien**. C'est devenu **l'examen essentiel** en pratique virologique médicale.

Chez les transplantés du rein, la détection d'ADN par PCR BK dans le plasma est annonciatrice de néphropathie

8. Traitement

Il n'existe malheureusement **aucun traitement reconnu** de la LEMP. Cependant, des malades ont vu leur LEMP régresser par correction de leur immunodépression : malades du SIDA sous trithérapie efficace.

10.2.3 Famille des *Papillomaviridae*

Génome des HPV — **DNA à 2 brins, circulaire, 8 kbp, 9 gènes chevauchants**

URR E6 E7 L1 L2 E1 E2 E4 E5

En noir, les gènes tardifs
(L, pour late), structuraux, codant les 2 protéines de capside

En gris, les gènes précoces
(E, pour early), non structuraux, intervenant dans le cycle cellulaire, responsable de la prolifération épithéliale bénigne des papillomes

L1, la protéine majeure de capside, capable de s'auto-assembler en VLP (pour virus-like particles) compose les vaccins anti-HPV

Mais, dans le cas des **HPV cancérigènes** (**HPV-16, -18,** et d'autres, selon les pays), les protéines **E6** et **E7** inhibent p53 et pRb, protéines cellulaires proapoptotiques, anti-oncogènes

Différenciation des cellules de l'épiderme — **Papillome** — **Cycle viral**

Stratum corneum
Stratum granulosum
Stratum spinosum
Mitose
Cellules basales

Particules virales
Protéines de capside

Réplication du DNA viral
Expression des gènes précoces

DNA viral:
quelques copies

La multiplication des HPV est liée à la differenciation de la cellule hôte : à sa kératinisation

- Par une brèche dans l'épithélium, l'infection s'installe dans les cellules basales, où le DNA viral (quelques copies sous forme d'épisome) ne se multiplie qu'avec le génome cellulaire. Seuls les gènes précoces sont exprimés, menant à l'expansion clonale des cellules infectées et, par là, à la prolifération bénigne constituant le papillome.
- C'est dans les cellules différenciées des couches superficielles kératinisées, que démarre la phase tardive du cycle viral, c'est-à-dire la synthèse des protéines de capside, avec constitution des particules virales, qui seront libérées par les kératinocytes morts. □□□□ □□□□□ In Zuckerman, Banatlava, Pattison

Cours X - illustration 1/1

1. On trouve des papillomavirus à l'origine de **tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses malpighiennes** chez l'homme (et avec des virus différents chez les animaux, particulièrement chez le bétail, le lapin et le chien). Ce sont les HPV pour human papillomavirus.
   Ces tumeurs appelées papillomes sont classées en plusieurs catégories : les **verrues** cutanées (verrues vulgaires, verrues plantaires et verrues planes) ; les **condylomes ano-génitaux acuminés ou « crêtes de coq »** ; les **condylomes plans génitaux** ; les **condylomes laryngés.**
   D'une façon générale, on appelle **verrues les lésions cutanées**, et **condylomes les lésions des**



muqueuses, en distinguant les **condylomes acuminés** (= en relief) et les **condylomes plans**. Parmi les condylomes plans ano-génitaux, il convient de distinguer les **condylomes plans externes, des organes génitaux externes**, et les **condylomes plans du col utérin**, ces derniers, particulièrement intéressants en terme d'épidémiologie du cancer du col.

2. **La réplication de ces virus**, qu'on ne sait pas reproduire *in vitro*, ne prend place que dans les cellules épithéliales (**illustration X-1**). Ils sont dits **épithéliotropes**. Initialement, **par une brèche** dans le revêtement cutané ou muqueux, **le virus est inoculé aux cellules basales** de l'épithelium qui, en se multipliant, « montent » vers la surface tout en se différenciant. Or seules **les cellules** les plus différenciées des couches **superficielles** - les cellules **en voie de kératinisation - assurent le cycle viral complet** (expression des gènes précoces, non structuraux, et des gènes tardifs, structuraux) avec une **abondante production de particules virales** ; la desquamation de ces kératinocytes infectés assure la diffusion du virus dans la population. En revanche, une expression des seuls **gènes viraux précoces** dans les **couches basales** de l'épithélium rend compte de l'acanthose et de **l'hyperplasie** à l'origine de la tumeur.
3. Les virus des papillomes humains (HPV) sont strictement humains et la contamination se fait par **contact direct** à travers des **abrasions cutanées** (bord des piscines) ou bien par **rapports sexuels**. Comme pour toute **maladie sexuellement transmissible** (MST), les HPV s'acquièrent d'autant plus facilement que les rapports sexuels ont débuté tôt et ont impliqué un nombre élevé de partenaires. Cela étant, ces virus nus, très résistants dans le milieu extérieur, ont pu être trouvés par PCR sur des tampons périodiques de jeunes filles vierges, ou sur les cheveux ! Ces virus sont véritablement **ubiquitaires**. Des lésions génitales par HPV chez un enfant ne signifient pas abus sexuel.

   Des réinfections endogènes sont probablement à l'origine de l'éclosion des lésions verruqueuses ou papillomateuses souvent observée **au cours de la grossesse, et surtout après transplantation d'organe et chez les malades du SIDA.**
4. **Plus de 150 HPV** ont été identifiés, très différents les uns des autres par **leur ADN**, extrait des tumeurs. On parle ainsi de **génotypes**. Chaque génotype paraît associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeur : ainsi le l'HPV-1 et les verrues plantaires ; l'HPV-2 et les verrues vulgaires ; l'HPV-3 et les verrues planes ; l'HPV-4 et les verrues palmaires ; les **HPV-6** et **11** et les condylomes ano-génitaux **sans potentiel cancéreux** ou les condylomes laryngés ; **les HPV-16, 18**, 31 et les lésions **dysplasiques pré-cancéreuses** du col utérin.
5. **Transformation maligne**

   Elle peut apparaître, non pas avec les verrues cutanées, mais **avec les condylomes plans génitaux**, et aussi avec les papillomes (condylomes) laryngés (après radiothérapie), les papillomes (condylomes) oraux. **Une transformation maligne complique souvent l'épidermodysplasie verruciforme**, maladie rare, autosomale et récessive ; cette « génodermatose » est marquée de verrues planes cutanées.

   Un tiers des patients vont avoir une transformation maligne des lésions, en particulier dans les zones exposées au soleil, sous forme de cancer intra-épithélial ou même de carcinome invasif, métastatique. L'épidermodysplasie verruciforme a contribué à allonger la liste des génotypes d'HPV, certains patients pouvant être simultanément infectés par plusieurs types. Cependant c'est essentiellement l'HPV-5 qui est apparu associé aux lésions malignes, avec présence de copies d'ADN viral dans les cellules malignes.
6. ***Condylomes plans du col et cancer du col utérin, problème important de santé publique***

   Ces lésions planes sont reconnaissables en **colposcopie**, après application d'une **solution d'acide acétique** à 5 %, qui les fait apparaître en blanc.

   Ces lésions cervicales ont une **marque cytologique** d'infection par HPV, la présence de **koïlocytes** : cellules à large halo clair cytoplasmique (koïlos = creux en grec) refoulant le

noyau qui contient des particules virales visibles en microscopie électronique.
Surtout, ces lésions correspondent à des **dysplasies du col** et sont classées en **CIN de grade I à III** (CIN pour Cervical Intraepithelial Neoplasia). Elles risquent en effet d'**évoluer vers le cancer du col.**
Dans une proportion proche des 100 %, **les personnes atteintes de cancer du col ont été infectées par les HPV 16 ou 18** (plus rarement par quelques autres HPV) **et le restent**. On trouve l'ADN de ces virus intégré dans les cellules cancéreuses (alors qu'il est sous forme d'épisome libre dans les tumeurs bénignes). Mais dans le **sens inverse, la relation est beaucoup moins nette** : nombre de personnes infectées par ces HPV à risque de cancer n'auront pas de cancer, puisqu'on estime que **80 % des femmes sont un jour infectées par HPV 16 ou 18, et les éliminent, et que même les dysplasies du col de haut grade ne mènent pas forcément au cancer du col. Une sensibilité de l'hôte intervient** certainement dans la survenue du cancer. Rôle possible de **cofacteurs** comme le tabagisme. L'association aux HPV 16 ou 18 se retrouve pour le cancer anal chez les homo ou bisexuels.
Le caractère cancérigène des HPV-16 et 18 est attribué à l'activité des **produits des gènes précoces 6 et 7** (E6 et E7, E pour *early*). Les protéines codées par ces gènes se lient et **inhibent les produits d'anti-oncogènes pro-apoptotiques** que sont (pour E6) la protéine **p53** (appelée parfois le **« gardien du génome »**) et (pour E7) la protéine Rb. Ainsi E6 et E7 d'HPV 16 et 18 sont anti-anti-oncogènes et anti-apoptotiques. **Ces HPV sont considérés comme des cancérigènes nécessaires mais non suffisants pour le cancer du col utérin**. Ce cancer pose un problème important de santé publique : 500.000 cas par an dans le monde, 2e cause de cancer de la femme après le cancer du sein. Comme toute affection d'origine virale, sa prévalence est fortement augmentée par le SIDA (comme pour la maladie de Kaposi).

7. **Diagnostic des infections à HPV**

Le diagnostic est **avant tout clinique, cytologique** (frottis cervical) ou **histologique** (sur biopsie d'exérèse).
Ainsi, on fait le diagnostic de condylome plan avec présence de **koïlocytes**, et l'on classe les dysplasies du col utérin en **CIN I à III**, recherchant des foyers de micro-invasion.
La place des examens virologiques est discutée et discutable

— intérêt réduit de la microscopie électronique permettant de visualiser les particules virales dans le broyat ultrasonné d'une tumeur, à condition qu'elle soit riche en kératinocytes.
— la discussion porte sur les techniques de **biologie moléculaire**, de détection des **génomes viraux. Y-a-t-il en pratique courante une place pour la détection des HPV** indépendamment des examens de cytologie sur frottis cervical, base de la prévention du cancer du col ? Sachant que les HPV-16 ou 18 précèdent l'apparition de la dysplasie mais qu'en cas d'infection par ces HPV l'évolution vers le cancer est tout à fait inconstante, que toute lésion de dysplasie inquiétante fait l'objet d'une exérèse, quelle que soit la virologie. La réponse pour le moment est **non** mais… **wait and see**. Cela étant, il existe des PCR (**revoir illustration III-1 (voir page 96) et illustration III-2 (voir page 97)**) avec des amorces consensus permettant de détecter les HPV les plus fréquents au niveau génital, cela en 2 blocs, d'une part les HPV 16, 18… à potentiel cancérigène, d'autre part « les gentils » HPV-6, 11…
— donc **le frottis classique reste *le* test de dépistage du cancer du col,** la biologie moléculaire des HPV pouvant constituer un appoint dans les cas où ce frottis donne un résultat



inclassable : la mise en évidence d'une infection par HPV 16 ou 18 à caractère persistant constitue alors un signe d'alarme supplémentaire conduisant à une surveillance plus serrée.

8. **Traitement des verrues et des condylomes**
   Il consiste tout simplement à **détruire les tumeurs** par électro-coagulation, cryothérapie ou application de podophylline.
   La papillomatose laryngée juvénile qui obstrue les voies aériennes et qui, même en l'absence de transformation maligne, récidive régulièrement après cure chirurgicale réagit favorablement à l'**administration d'interféron intra-musculaire. Une relation possible entre papillomatose laryngée juvénile et poussée de condylomatose vénérienne chez la mère durant la grossesse fait discuter l'intérêt en pareille circonstance d'un accouchement par césarienne.**
   L'utilisation du **cidofovir** ou HPMPC, nucléotide antiviral, est à l'essai en traitement local, mais il est mal toléré, en raison de sa **toxicité** locale.
   L'**imiquimod**, immunostimulant et donc intellectuellement séduisant, donne lui aussi une toxicité locale.
   Une question : faut-il traiter, alors que souvent ces tumeurs régressent spontanément ?
   On traite assurément les tumeurs gênantes, les dysplasies cervicales inquiétantes.
9. Plusieurs essais de **vaccin** ont suscité de grands espoirs. Ils sont constitués de la principale **protéine de capside** (produite par recombinaison génétique en cellule de levure) ; elle s'auto-assemble en particules d'allure virale (VLP, pour *virus-like particules*) ; ces VLP dépourvues d'ADN sont non infectieuses ; mais elles suscitent des **anticorps neutralisants** (puisque dirigés contre la surface virale qui, pour les virus nus, est la capside). On a fait des vaccins au moins bivalents, contre les deux principaux HPV à potentiel cancérigène (anti-HPV-16 + anti-HPV-18). De fait, on réduit considérablement, chez les personnes vaccinées par rapport au groupe témoin, la survenue d'infection par ces virus ainsi que la survenue de dysplasies du col de l'utérus. **Ce sera donc le 2e vaccin contre le cancer** (le 1er étant le vaccin anti-HBV, contre le cancer du foie), vaccin contre le 2e cancer de la femme !

10.3 Parvovirus

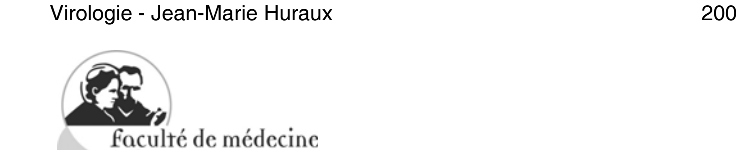
Leur nom vient de leur très petite taille (≈ 20 nm). Ce sont des virus à ADN, icosaédriques et nus, ce dernier caractère expliquant leur résistance dans le milieu extérieur, leur transmission facile dans la communauté (probablement par voie respiratoire).

Certains d'entre eux appartiennent à la catégorie des « dependovirus », du fait que leur multiplication dépend d'une co-infection par un autre virus : tel est le cas des virus satellites des adénovirus humains, qui semblent bien dépourvus de pouvoir pathogène pour l'homme mais sont utilisés en thérapie génique.

Parmi les parvovirus « indépendants », seul nous intéresse le **PARVOVIRUS B19.**

Ce virus a une **affinité élective pour les érythroblastes**, précurseurs de la lignée rouge. Il est le responsable dans plus de la moitié des infections d'une **éruption** congestive épidémique, bénigne, principalement observée chez les enfants et appelée **5e maladie** (ou mégalérythème épidémique). Elle a un aspect en aile de papillon sur les deux joues. Un autre signe consiste, chez l'adulte, en une **arthropathie** des grosses articulations.

L'infection par parvovirus B19 est également responsable de la plupart des cas de **crises aiguës d'anémie aplastique** survenant de façon épidémique **chez les sujets atteints d'anémie hémoly-**



tique chronique (comme la drépanocytose). L'infection des sujets **immunodéprimés** peut se traduire par une **anémie chronique**. Ces deux catégories de sujets ont en commun de ne pouvoir régénérer assez vite les éléments de la lignée rouge détruits par le parvovirus B19.
Enfin, l'infection de la femme enceinte, sans être tératogène, entraîne, dans quelques cas seulement, un **anasarque fœtoplacentaire** ou/et **un avortement.**
La culture sur érythroblastes étant difficile à pratiquer, le diagnostic de l'infection repose sur la recherche **d'IgM anti-B19 dans le sérum**, complétée éventuellement par la recherche de génome viral par PCR dans le sang où le virus se trouve à des concentrations très élevées. On n'a pas de chimiothérapie à opposer à ce virus. Mais on peut traiter l'anémie responsable de l'anasarque fœtoplacentaire par une transfusion sanguine *in utero*.
Récemment, un nouveau parvovirus humain a été découvert, le Bocavirus, responsable d'infections respiratoires chez l'enfant, venant en 3ème position après le RSV et le métapneumovirus humain.

10.4 Poxvirus

10.4.1 Généralités

Ce sont **les plus gros des virus** (1/3 de micron), en forme de brique. Leur structure est **complexe**. Leur **ADN** est associé à des protéines à l'intérieur d'une coque interne épaisse (core) très résistante et flanqué de 2 corps latéraux.
L'ensemble est emballé dans des enveloppes d'origine purement virale qui ne constituent pas un péplos *stricto sensu*. Au contraire, les poxvirus sont **les plus résistants des virus** dans le milieu extérieur : transmission volontaire de la variole par des habits portés par les malades !
Pour des virus à ADN, ils sont la particularité de **se multiplier dans le cytoplasme**. Ce qui suppose une autonomie d'un degré inhabituel pour un virus.
Ils sont sensibles à un antiviral particulier, le marboran (méthisazone). Mais la production en a été arrêtée avec l'éradication de la variole. Il se trouve heureusement que le **cidofovir** est actif sur les poxvirus, comme sur le CMV et les adénovirus.

10.4.2 Variole

(**Revoir illustration II-10 (voir page 87)**
Elle a été **éradiquée** et officiellement son virus n'existe plus que dans deux laboratoires de référence (à Moscou et à Atlanta). Sa destruction est l'objet de débats passionnés.
La variole était une virose généralisée donnant une éruption pustuleuse après **deux semaines d'incubation**. L'éruption, secondaire à la virémie, précédée et associée à une **fièvre élevée** avec pneumonie, ne comportait (contrairement à la varicelle) qu'une seule poussée, de sorte qu'à un moment donné **tous les éléments** (contrairement à la varicelle) en étaient au **même stade** : macules, puis papules, puis vésicules enchâssées dans le derme (et non pas en goutte de rosée) puis pustules, puis



croûtes (contagieuses) et enfin cicatrices indélébiles (chez les survivants, la « petite vérole »).
Donc **éruption monomorphe**. L'exanthème était accompagné d'un **énanthème** (ulcérations endobucales) particulièrement contagieux, la **toux** de la pneumonie associée aidant à la propagation du virus.
La **mortalité**, variable selon les épidémies, était de l'ordre de 20 %, la mort survenant avant l'éruption dans les formes foudroyantes. A l'époque de Jenner, un être humain sur six était destiné à mourir de la variole.
Ce pouvoir pathogène du virus de la variole viendrait d'une protéine virale antagonisant le complément.

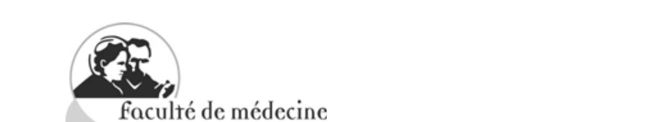
10.4.3 Vaccine

1. Mise au point par **Jenner** (1796), **la vaccine dérivait** initialement d'une poxvirose de la vache, le **cowpox**, qui est aussi une maladie professionnelle de vachers. C'est un vaccin vivant dont l'inoculation dans le derme donne une lésion **localisée** (pustule), immunisant cependant contre l'infection généralisée qu'est la variole. **La longue incubation laissait à la vaccination antivariolique par la vaccine, faite aussitôt après le contage, le temps d'arrêter la progression de l'infection variolique.**
2. **On ne l'employait plus pour prévenir la variole**. En effet, suite à l'éradication de la variole, la vaccination avait été interrompue, d'autant qu'elle comportait un risque de **mort de $1/10^6$**, par complications de deux ordres : soit **encéphalite** post-vaccinale d'origine allergique sans multiplication virale dans le cerveau ; soit **vaccine généralisée** (semblable à la variole) ou **gangrène** vaccinale par multiplication virale, chez les sujets immunodéprimés ou atteints d'eczéma, cela à la suite d'une vaccination malencontreuse du sujet lui-même ou, bien plus souvent, d'un membre de l'entourage (analogie avec les complications du vaccin vivant contre la poliomyélite).
3. Le virus de la vaccine est resté très utilisé comme **vecteur en génétique, par exemple à visée immunisant** (encore qu'on préfère pour cela utiliser un poxvirus aviaire, le **canarypox** qui ne donne chez l'homme qu'une infection abortive sans aucun danger même chez les sujets immunodéprimés). Exemples : vaccins recombinants anti-hépatite B (comportant le gène de l'antigène HBs) ou antirabique (comportant le gène de la glycoprotéine de surface).

10.4.4 Actualité de la variole

La variole et la vaccination anti-variolique sont tristement redevenues d'actualité avec la **menace de bioterrorisme**, sachant que du virus de la variole produit en masse en Russie se trouve dans une dizaine de pays et que la reprise aux USA de manipulations du virus pour mise au point de nouveaux antiviraux antivarioliques n'est pas non plus dépourvue de risque (cf l'origine des cas de charbon aux USA).
Ainsi sont redevenus à l'ordre du jour :

— l'enseignement du **diagnostic** de la variole, avec comme diagnostic différentiel principal la varicelle sévère (**revoir illustration II-10 (voir page 87)**), comme test virologique la **PCR** sur liquide de vésicule ou de pustule.



— la **vaccination** ou **revaccination** antivariolique, en commençant par les **équipes** médicales et médicotechniques dédiées.
— la constitution de stocks de l'antiviral actuellement efficace, l'HPMP (cidofovir), utilisé par voie intraveineuse et la mise au point d'autres antiviraux utilisables p.o.
— la mise au point de nouvelles souches de vaccin, mieux tolérées que celles utilisées pour l'éradication de la variole.
Paradoxalement, la nature de la vaccine (de *vacca*, vache) mise au point reste un mystère, car sa séquence génomique est aussi éloignée de celle du cowpox que de celle de la variole. Peut-être s'agirait-il du horsepox, un moment utilisé par Jenner, disparu spontanément depuis. A noter que le gène de la protéine virale qui antagonise le complément chez le virus de la variole se trouve, chez le virus de la vaccine, muté en de nombreux points et bien moins actif.
— La fabrication d'immunoglobulines spécifiques à partir du plasma de donneurs vaccinés ou revaccinés contre la variole.

10.4.5 Poxviroses professionnelles

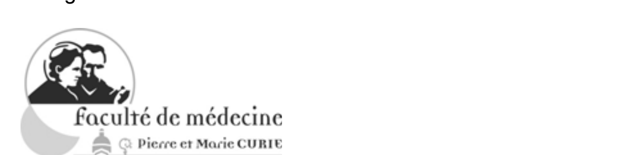
On observe occasionnellement deux autres poxviroses professionnelles d'origine animale chez les éleveurs de bétail : le **nodule des trayeurs** et **l'orf**. Ce dernier peut être transmis par les fils de fer barbelés des parcs où paissent les animaux malades.

10.4.6 Monkey pox

Une poxvirose généralisée sévit en Afrique, le **monkey pox**, transmissible du singe à l'homme qui fait une éruption pustuleuse parfois mortelle, ressemblant cliniquement à la variole mais sans en avoir le « génie épidémique ».
Le virus est, comme la variole et la vaccine, sensible à l'HPMPC ou cidofovir. Le « rat de Gambie » en est un des réservoirs. Une épidémie de cas humains s'est développée aux USA transmise par des « chiens de prairie » utilisés comme animaux de compagnie, contaminés suite à l'introduction d'un rat de Gambie infecté. Méfiez-vous de la mode des « nouveaux animaux de compagnie », surtout s'ils mordent !

10.4.7 Molluscum contagiosum

C'est une (ou plusieurs) petite tumeur cutanée, touchant les enfants, de nature contagieuse, bénigne. Toutefois ces lésions peuvent être extensives chez les malades du SIDA.



10.5 Points importants

10.5.1 Adénovirus ou ADV

- Il y a plus de 40 sérotypes humains.
- Ils sont très répandus.
- Ils donnent le plus souvent des infections asymptomatiques mais aussi des maladies très diverses : oculaires, respiratoires, digestives. Certaines sont graves : la pneumonie à adénovirus type 7, les infections chez les sujets immunodéprimés.
- Ils sont doués pour la plupart d'un pouvoir oncogène mais uniquement expérimental, sans implication dans les cancers humains.
- Nous n'avons pas de chimiothérapie d'usage courant, mais l'HPMPC ou cidofovir est à l'essai pour les formes graves.

10.5.2 Polyomavirus humains, BK et JC virus

- Ils sont très répandus mais dépourvus de pouvoir pathogène chez les sujets sains, enfants, adultes ou femmes enceintes (ces dernières ayant souvent une réactivation asymptomatique).
- Chez les sujets immunodéprimés, les réactivations endogènes d'une infection latente donnent une cystite hémorragique et des néphropathies avec nécrose tubulaire pour le BK virus et une leucoencéphalite multifocale progressive pour le virus JC.
- Ces virus sont de culture très fastidieuse et le diagnostic de l'infection repose sur la PCR

10.5.3 Papillomavirus humains ou HPV

- Ils ne sont pas cultivables *in vitro* et ils sont caractérisés en plus de 100 « génotypes » par l'analyse de leur ADN.
- Ils sont responsables de tumeurs bénignes : des verrues sur la peau et des condylomes sur les muqueuses, condylomes qui sont acuminés (crêtes de coq) ou plans
- Le cycle viral est parfaitement adapté à la physiologie du kératinocyte : les virus ne se multiplient complètement que dans les couches superficielles en voie de kératinisation des épithéliums malpighiens. Dans les couches basales, l'infection est abortive mais responsable de la prolifération cellulaire à l'origine des verrues et des condylomes.
- Les HPV-16, -18 et quelques autres sont responsables de lésions de l'épithélium du col utérin qui vont de la dysplasie au cancer du col utérin.
- Les infections génitales à HPV sont à transmission sexuelle et des rapports sexuels précoces impliquant un nombre important de partenaires sont le principal facteur de risque du cancer

du col utérin.

— L'immunodépression du SIDA favorise le développement des condylomes, des dysplasies sévères et du cancer du col utérin, de même que le cancer ano-rectal chez les homosexuels masculins.
— Le vaccin contre les HPV-16 et 18 est en cours de développement.

10.5.4 Parvovirus humain B19

— C'est un très petit virus à ADN, nu, ubiquitaire, à transmission interhumaine très facile
— Il a pour cellules cibles les précurseurs de la lignée rouge.
— Il donne chez l'enfant la 5e maladie (éruption) et chez l'adulte des arthropathies.
— Il donne des crises d'anémie aiguë chez les sujets atteints d'anémie hémolytique chronique, des anémies chroniques chez les immunodéprimés, quelques cas d'anasarque fœto-placentaire chez la femme enceinte.

10.5.5 Poxvirus

— Ce sont les plus volumineux et les plus résistants des virus.
— Leurs enveloppes ne constituent pas un péplos s*tricto sensu*.
— Bien qu'à ADN, ils se répliquent dans le cytoplasme.
— La variole a été éradiquée et le monkeypox n'en a pas pris le relais.
— La menace de bioterrorisme oblige à réapprendre le diagnostic de la variole et à réutiliser, malgré ses risques de complications, la vaccination anti-variolique.
— L'antiviral actuellement disponible contre les poxvirus est l'HPMPC (cidofovir)
— La vaccine ou le canarypox sont utilisables comme vecteurs de gène pour vaccin contre la rage ou l'hépatite B.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 11

Agents des encéphalopathies spongiformes ou ATNC (agents transmissibles non conventionnels)

11.1 Des maladies extraordinaires

Ces agents donnent **chez l'homme** une **démence présénile progressive et mortelle**, rare (1 cas pour 1 million de sujets par an en France) et dite sporadique, caractérisée par une **vacuolisation des neurones** d'où le terme spongiforme, **la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)**. Ils ne sont pas cultivables *in vitro*. La seule façon de les étudier consiste à inoculer à l'animal d'expérience, au singe, un extrait de cerveau qui reproduit chez le singe une maladie analogue à la maladie humaine, après une **incubation très prolongée dépassant un an, voire même 10 ans.**
Par ailleurs, des **animaux** souffrent et meurent d'encéphalopathies spongiformes distinctes, dues à des agents différents, les plus connues étant la **tremblante du mouton** et de la chèvre (ou scrapie, ou gratte), le dépérissement chronique des cervidés (aux USA) et la **maladie de la vache folle**. Le scrapie a pu être expérimentalement transmise à la souris, ce qui en a facilité l'étude **mais la technique de base de l'étude de ces agents reste l'inoculation à l'animal** de dilutions en série pour calcul de la dose létale 50 % (DL50). C'est de la virologie du Moyen Age ! Les titres de virus dans le cerveau peuvent dépasser 10^{10} DL50/g.

11.2 Des agents extraordinaires

Ils se situent à part, **au-delà des frontières de la virologie : non détectés** jusqu'à présent, même au microscope électronique, ils **résistent de façon extraordinaire aux procédés d'inactivation** physico-chimiques qui détruisent le pouvoir infectieux des bactéries et des virus, chaleur, formol,



ultraviolets. Ils résistent une heure à 100° C et les pièces anatomiques cérébrales conservées des années dans le formol, non seulement restent infectantes, mais voient leur résistance à l'inactivation augmentée. Ainsi peut-on dire que le formol (ou le glutaraldéhyde) n'inactive pas mais, au contraire, « blinde » les agents des encéphalopathies spongiformes !

En revanche, ces agents sont sensibles aux **3 mesures « drastiques »** suivantes : la chaleur humide (**autoclavage**) à **134°C** pendant 1/2 heure, la **soude 1N** durant 1 heure à 20°C, **l'eau de Javel** diluée au demi (6° chlorimétriques) durant 1 heure à 20°C.

Il n'y a **pas de réponse immunitaire** au cours des encéphalopathies spongiformes. Cependant, le scrapie expérimental est marqué par une multiplication initiale de l'agent dans la rate et nécessite un système immunitaire fonctionnel, en particulier des lymphocytes B matures et des cellules dendritiques, sans lesquelles il n'y a pas d'atteinte du système nerveux central.

Bien qu'on n'ait **jamais vu ces agents au microscope électronique**, on a mis en évidence dans le cerveau des sujets infectés une **protéine fibrillaire** qui correspond en totalité ou en partie à l'agent infectieux. Les agents des encéphalopathies spongiformes sont qualifiés **d'agents transmissibles « non conventionnels » (ATNC).**

11.3 L'hypothèse du prion ou de la « protéine seule »

Infectiosité
Encéphalopathie spongiforme
[Modèle souris]
Cerveau
Rate
Inoculation
Signes cliniques
Mort

Gentil
Méchant
Hélice alpha
Feuillet béta
Axe du Mal

PrP^c = cellulaire normale

PrP res = mal repliée (par excès de feuillets béta), dite "dévoyée" (*rogue, according to* **Pres**. *Bush's nice puritanical vocabulary*)

Transconformation : le repliement de la **PrPc** en **Pr Pres** peut se faire par contact avec la **PrPres**. mais la **PrPres** pure ne donne pas, expérimentalement, l'encéphalite spongiforme. D'où l'hypothèse de l'intervention d'une protéine X (ou d'un très petit acide nucléique ?)

Complexe PrPc-X
PrPres
Complexe PrPc-X-PrPres
Protéine X libérée
Homodimère PrPres
Cours XI

La **théorie** en vogue est celle du prion pour **protéine infectieuse** ou *proteinaceous infectious particles*, de Prusiner, prix Nobel (Notez l'homologie de séquence entre **P. R. I.** O. **N.** et **P. R.** U. S. **I. N.** E. R.). Elle fait des ATNC des agents extraordinaires, composés uniquement d'une **protéine résistante aux protéases** (PrP^{res} ou **PrP^{r}**), cette protéine étant une « forme isomorphe » (c'est-à-dire **pliée anormalement**) d'une protéine cellulaire normale, PrP^{C}. Celle-ci, codée par le génome



de l'hôte, est ubiquitaire mais surexprimée sur les neurones. PrP^c et PrP^{res} ont la même séquence, mais la PrP^{res} a plusieurs feuillets béta que n'a pas la PrP^c, à la place d'hélices alpha de la PrP^c, expliquant ses **nouvelles propriétés : résistance, insolubilité, non-métabolisation** et agrégation en fibrilles. La PrP^{res} aurait la propriété de convertir, par simple contact (hybrides hétéroduplex protéine-protéine) la PrP^c en PrP^{res}, forçant la PrP^c à prendre la forme PrP^{res}, par **« transconformation »**, transformation d'hélices alpha en feuillets béta. Donc propagation d'une information plutôt que d'une molécule. L'accumulation dans les neurones de l'indestructible PrP^{res} donne les vacuoles caractéristiques (avec « perte neuronale ») et des plaques amyloïdes, expliquant les troubles neurologiques.
Il reste bien des mystères : à quoi sert la PrP^c, glycoprotéine localisée à la surface de nos cellules ? Les souris dépourvues génétiquement de PrP^c (souris « knock-out », « invalidées » pour la PrP^c) se portent bien et sont totalement insensibles à l'inoculation de l'agent du scrapie. L'injection de la PrP^{res} seule ne transmet pas les encéphalopathies spongiformes ! Faut-il un cofacteur (acide nucléique ?) pour la transconformation ? pour transmettre l'encéphalopathie ?

11.4 ESB et nvMCJ

On attribue l'explosion de **l'épidémie de la maladie de la vache folle** ou **encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)** au Royaume Uni à la consommation de « farines carnées » de vaches folles en incubation (« recyclage des ATNC » par transformation des bovins, herbivores, en carnivores, pour des raisons économiques).
Cette épidémie bovine a été suivie au Royaume-Uni puis en France par l'émergence chez l'homme d'une forme atypique de MCJ, à apparition précoce dans la vie et évolution rapide, la **nvMCJ** (nv pour nouveau variant). **La relation de cause à effet est pratiquement certaine**. Il faut bien voir qu'**entre ATNC la barrière d'espèce[1] n'est pas infranchissable**, même si nous avons depuis des siècles mangé des moutons atteints de tremblante sans qu'il y ait eu à ce jour de transmission de la tremblante à l'homme. L'ESB a été transmise expérimentalement aux carnivores (chat) par voie orale et on a calculé qu'une cervelle de bovin atteint d'ESB pouvait contaminer 2 à 100 hommes.
On **ignore actuellement** si la **centaine de cas** de nvMCJ observés au Royaume Uni et en France correspond au pic de l'épidémie humaine (dans l'hypothèse où **l'incubation** de la nvMCJ ne serait « que de $\approx$ 10 ans ») ou au contraire au **début** d'une **très importante épidémie** (certains ont parlé d'1 million de cas, dans l'hypothèse où l'incubation de la nvMCJ serait de 30 ou 40 ans, ce qui *a priori* n'est pas impossible pour une maladie à ATNC).
Autre souci : les farines carnées n'ont-elles pu transmettre l'ATNC de l'ESB au mouton ou à la chèvre, avec la perspective d'une épidémie ovine (qui avancerait sous le masque de la tremblante classique) et d'un risque de transmission à l'homme qui n'existait pas avec la tremblante naturelle du mouton et de la chèvre ?
Le test actuel appliqué aux bovins pour cerner l'épidémie d'ESB consiste à détecter dans le cerveau des animaux en incubation d'ESB (avant les signes de la maladie) la **PrP^{res}** à l'aide d'un anticorps anti-PrP^c (qui reconnaît aussi la PrP^{res}, les deux protéines ayant la même séquence). On traite auparavant l'extrait de cerveau par protéase. S'il n'y a pas de PrP^{res}, l'anticorps ne décèle

1. La barrière d'espèce, relative, est liée à des différences de séquence entre PrP^c d'une espèce à l'autre.



rien car la PrP^{c} présente a été digérée. Si l'anticorps marque l'extrait (en ELISA, Western blot ou autre technique), c'est qu'il y a de la PrP^{res}.
Quoiqu'il en soit, l'épidémie d'ESB est en fin de course en Grande Bretagne et le risque de transmission d'ATNC à l'homme à partir de la vache est maintenant très bien contrôlé, par comparaison à ce qu'il a pu être.

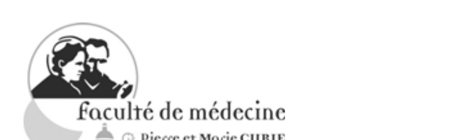
11.5 Les différentes catégories de MCJ

Par ailleurs, la maladie de Creutzfeldt-Jakob est entrée aussi dans la liste des **infections iatrogènes** (générées par le médecin, iatros en grec) : une préparation d'hormone de croissance naturelle faite à partir d'extraits d'hypophyses humaines s'est en effet révélée contaminée par l'agent de la maladie de CJ, donnant celle-ci à des enfants traités pour leur petite taille.
Enfin, à côté de la **maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique**, classique, il existe des **formes familiales** de maladie de Creutzfeldt-Jakob (env. 10 %), caractérisées, comme on peut s'y attendre, par des **mutations du gène de la PrP** au niveau de la lignée germinale. Mais dans les MCJ sporadiques, des mutations, somatiques cette fois, ou un polymorphisme génétique au niveau du gène de la PrP, pourraient intervenir dans la survenue de la maladie ou dans une susceptibilité à la survenue de la maladie.
On constate d'ailleurs que presque tous les cas de nvMJC actuels (survenant chez les jeunes) ont un certain polymorphisme (Mét/Mét) au niveau du codon 129 de la PrP. On peut cependant craindre que des nvMCJ puissent aussi survenir chez les personnes sans ce polymorphisme (la majorité des gens sont, non pas Mét/Mét, mais Mét/Val), mais alors plus tardivement, en une deuxième vague (comme cela s'est vu pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob par hormone de croissance contaminée et pour le kuru), pourvoyant une importante épidémie à venir.
Au total **trois catégories de maladies de Creutzfeldt-Jakob peuvent être individualisées, avec un double déterminisme, infectieux et génétique** :

1. les MJC **sporadiques, préséniles, classiques** : 1 cas/1 million/an en France
2. les MJC **familiales, génétiques** : incidence = 10 % des précédentes
3. les MJC ***transmises*, infectieuses** :
   iatrogènes, par hormone de croissance extractive, greffe de cornée, de dure-mère,
   nvMCJ, par consommation de bovins atteints d'ESB (cerveau ou produits dérivés surtout),
   pour mémoire, **le kuru**, par cannibalisme rituel dans la tribu Fore en Nouvelle Guinée.

Mais les MCJ de ces **3 catégories** sont *expérimentalement transmissibles* à l'animal, au singe.

N'oubliez pas de remplir la fiche d'évaluation page 305




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 12

Virus de la rage, arbovirus, autres virus dits émergents

Il s'agit d'un regroupement quelque peu artificiel de virus qui sévissent principalement en territoires exotiques mais dont l'Hexagone n'est pas à l'abri. La notion de virus émergents est elle aussi empreinte d'ambiguïté. Quoiqu'il en soit, l'essentiel demeure de connaître le pouvoir pathogène de ces virus très divers, pour s'en prémunir, que l'on vive en Occident ou dans le Tiers Monde, en résident permanent ou temporaire, le brassage des populations humaines et animales assurant la circulation de ces virus fort dangereux.

12.1 Virus de la rage

La rage est une **encéphalomyélite animale** touchant les mammifères, transmise **accidentellement** à l'homme par inoculation transcutanée, en général par morsure.
La rage humaine, une fois les signes cliniques apparus, est **toujours mortelle**. Cependant, elle comporte une **incubation en général suffisamment longue pour qu'on ait le temps**, après une morsure contaminante, de faire une **sérovaccination** du sujet et de le protéger de la maladie avant que le virus n'ait atteint le cerveau. Toutefois, dès que le cerveau est atteint et qu'apparaissent les signes d'encéphalite rabique, la **mort** est **inéluctable.**
Ainsi, aucun progrès majeur n'a été fait en matière de traitement de la rage depuis Louis Pasteur (rendu célèbre par la vaccination de Joseph Meister en 1885) si ce n'est qu'on a amélioré la tolérance des vaccins (qui en avaient grand besoin) et qu'on contrôle mieux la rage animale, du moins dans les pays riches.

12.1.1 Le virus rabique

Le virus rabique (lyssavirus, lyssa signifiant rage en grec) est un virus à **ARN**, totalement différent des précédents. Il a une capside tubulaire. Il est de **forme** allongée, **en balle de revolver** ou d'obus, à l'image de sa méchanceté. Son péplos, dérivé de la membrane cytoplasmique, porte des spicules d'**hémagglutinine** constituées d'une **glycoprotéine**. C'est l'**antigène immunoprotecteur** : les anticorps anti-glycoprotéine induits par la vaccination protègent de l'infection, et sont donc neutralisants.
Le virus rabique est **extrêmement fragile**, ne survit pas dans le milieu extérieur et c'est **son mode**



de transmission transcutané par morsure qui lui permet de remédier à cette fragilité. Pas d'antiviral au point, malgré la cible potentielle qu'est l'ARN réplicase virale.

12.1.2 Réservoir du virus

Dans nos régions, le **RESERVOIR DU VIRUS** était, du temps de Pasteur, constitué par les chiens errants. Puis ce fut les renards après la **2e guerre mondiale** et actuellement, **depuis peu, les chauves-souris insectivores.**

Cette modification du réservoir animal est apparue durant la 2e guerre mondiale en **Pologne.**

Il existait en Europe du Nord un foyer limité de rage du renard, lorsqu'en 1939 la Pologne a été envahie par les armées de ses deux puissants voisins. Il en est résulté un déséquilibre écologique : massacre d'un dixième de la population polonaise, ravage de villages par les *Einsatzgruppen* (escadrons de la mort nazis dévolus à l'extermination des Juifs et des opposants à la politique du *Reich*), avec libération des animaux de basse cours dans la campagne à l'abandon, disparition de la chasse traditionnelle du renard pour sa fourrure, faute de chasseurs, et de fourreurs. Le renard, aimable prédateur, a profité du désastre pour proliférer, amplifiant ainsi l'endémie rabique.

La guerre terminée, la prolifération des renards, et avec elle l'extension de la rage, a gagné l'Europe centrale, toujours du fait d'un déséquilibre écologique, induit celui-là par certains faits de civilisation : la destruction des prédateurs du renard (loup, lynx, ours, aigle), de ses concurrents pour la nourriture (petits rapaces, belettes et putois) hâtivement qualifiés de nuisibles, le repeuplement des réserves de gibier en animaux d'élevage, inaptes à la vie sauvage, proies faciles pour le chasseur maladroit mais aussi pour le renard. Celui-ci, petit carnassier de second ordre, s'est donc trouvé promu indûment roi de la faune sauvage, avec désormais pour seul ennemi le virus rabique. Le 22 mars 1968, date de la création du mouvement étudiant du même nom par les « Enragés de Nanterre », on découvrait, venant d'Allemagne, un renard enragé sur le sol de France au bord de la Moselle.

La rage du renard s'est répandue dans tout le Nord et l'Est de la France, et serait à Gibraltar sans la vaccination du renard.

- Dans la plupart des pays du **Tiers-Monde** le réservoir est constitué, comme du temps de Pasteur en Europe, par les **chiens errants**. À cela s'ajoutent quelques particularités : les loups en Iran, les vampires (chauves-souris hématophages) en Amérique du Sud, la mouffette (sorte de putois) en Amérique du Nord. Il s'agit cependant de souches de rage « classique » (génotype 1, rage des carnivores),
- A côté de cela, les **chauves-souris insectivores** sont apparues comme un réservoir de variétés particulières de virus rabique, dans diverses parties du monde, dont **l'Europe, France** comprise, avec l'EBL-1 et l'EBL-2 (EBL pour European Bat Lyssavirus) (= génotypes 5 et 6).
  Il faut désormais en tenir compte, même si les cas de rage par ces deux génotypes en Europe se comptent sur les doigts de la main.
  D'ailleurs, l'analyse des séquences virales (et de « l'horloge moléculaire ») suggère que les souches de **rage des chiroptères (chauves-souris)** ont, au cours de l'évolution, **précédé** celles des carnivores ; les chiroptères sont sans doute encore des réservoirs potentiel de nouvelles souches de rage qui risquent d'émerger quand la rage classique du chien et des carnivores (génotype 1) aura quitté le devant de la scène. La rage des chiroptères était sans doute en Amérique la cause essentielle de rage humaine, avant l'arrivée des Européens et de leurs chiens. La rage des carnivores est le sommet de l'iceberg, la base étant sans doute la rage des chauves-souris.

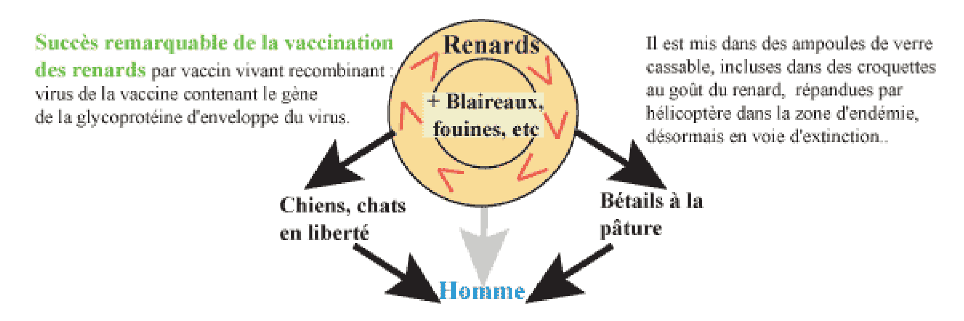
12.1.3 La contamination de l'homme

L'homme aurait pu être contaminé par morsure de renard enragé, mais il risquait de l'être bien da-



vantage par l'**intermédiaire d'animaux domestiques en contact avec les renards** et mordus par eux : chiens, chats et bétail.

EPIDEMIOLOGIE DE LA RAGE EN EUROPE AVANT LA VACCINATION DES RENARDS

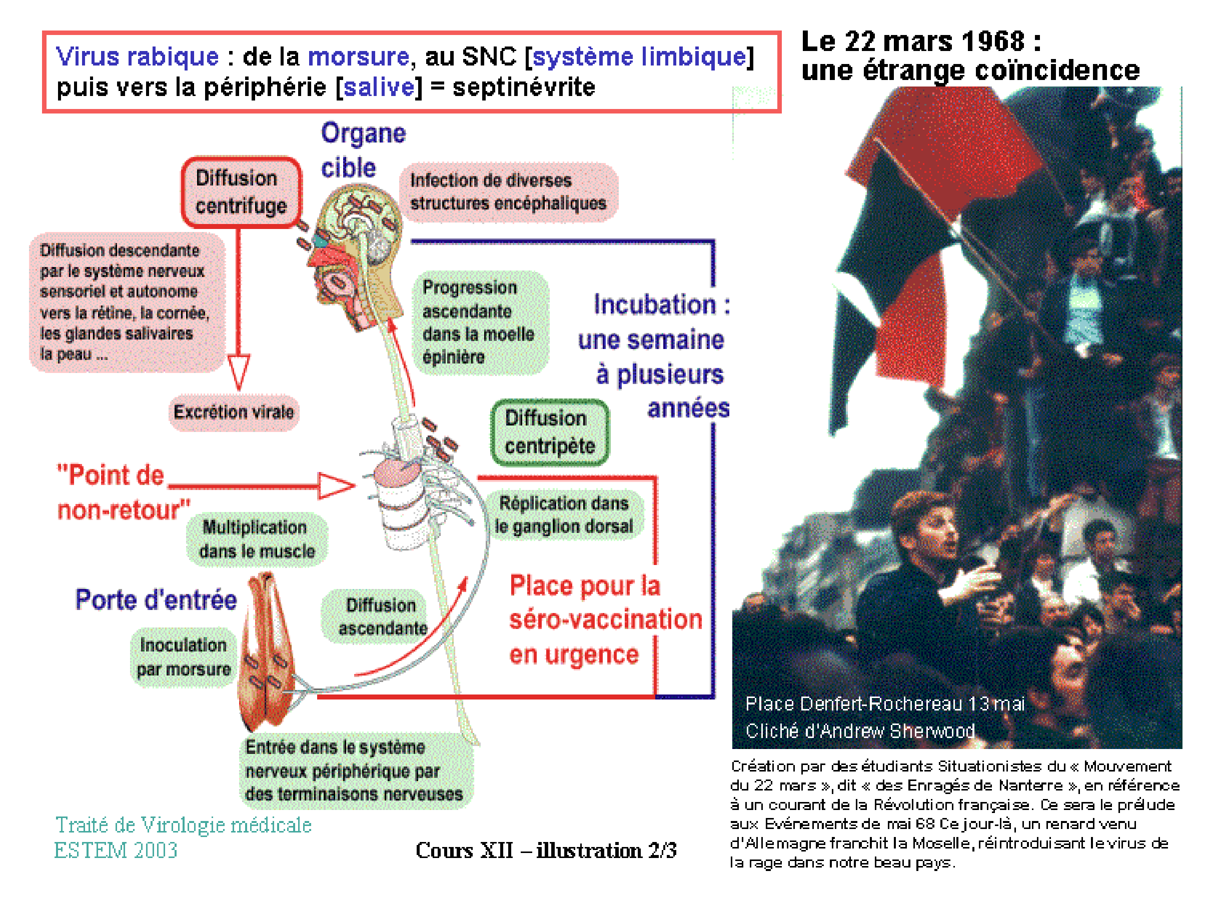


Il faut maintenant compter avec la rage des chauves-souris et avec les importations illégales des "nouveaux animaux de compagnie", et bien sûr avec les morsures par chien ou autres animaux dans les pays d'endémie rabique.

Cours XII - Illustration 1/3

Dans tous les cas, c'est la **salive** des animaux qui est infectante. Chez l'animal enragé, le virus est dans le cerveau, surtout dans le lobe temporal et dans la corne d'Ammon ou hippocampe (système limbique dont dépend l'humeur de l'animal). Mais il passe aussi dans la salive, et cela quelques jours avant les premiers signes de rage. Cette ***excrétion salivaire pré-clinique*** fait **que la rage peut être transmise par un animal apparemment sain.**
Ce virus présent dans la salive n'est pas capable par lui-même de traverser la peau saine, mais il pénètre à travers la peau par le fait de **morsure**, de **griffure** ou même par de simples **excoriations** cutanées, **léchage sur peau lésée** par exemple. Ainsi les herbivores domestiques enragés ne mordent généralement pas, mais leur salive peut fort bien contaminer les paysans qui ont très souvent sur les mains de petites excoriations cutanées.
Notons que le tropisme pour le système limbique est un coup de maître en terme d'adaptation évolutive : ce virus incapable de survivre dans l'environnement, en touchant cette zone du cerveau, déclenche généralement un comportement agressif chez sa victime, dès lors contrainte de le transmettre à la victime suivante : **virus très fragile mais « diabolique ».**

12.1.4 Trajet du virus



Dans l'organisme, l'infection va gagner le cerveau en cheminant le long des nerfs, par voie axonale centripète (c'est ce qu'on appelle la **neuroprobasie**). Ce trajet correspond à l'incubation de la rage, **incubation très variable de 6 jours à un an ou plus** (jusqu'à 5 ans) (!)
Elle est **d'autant plus brève** que la morsure siège plus **près du cerveau** (à la face), ou dans une **zone richement innervée** (doigts, organes génitaux), ou que l'inoculum est massif, par **morsures multiples ou profondes.**
Ultérieurement, le virus diffuse du cerveau à tout l'organisme par voie nerveuse centrifuge (**septinévrite**), retrouvé alors au niveau de la **peau**, des **muqueuses**, des **glandes salivaires.**

12.1.5 Signes de la rage

- Les prodromes consistent en une insomnie, de l'anxiété, une **hyperesthésie** généralisée : le sujet ne supporte pas le contact de ses vêtements ; parfois il souffre de priapisme.
- **L'hydrophobie** est un signe classique de rage. C'est, en relation avec l'hyperesthésie pharyngo-laryngée, un **spasme pharyngo-laryngé** à la déglutition des liquides. Il entraîne des étouffements par fausse route, s'étend largement jusqu'à la musculature respiratoire et, **tel un réflexe pavlovien**, s'installe **à la seule vue ou évocation de l'eau.**

- **L'aérophobie** est un spasme facio-cervical extensif, déclenché par insufflation d'air derrière l'oreille.
- **L'encéphalite** proprement dite est plus tardive.
  On ne comprend pas bien le mécanisme de la rage (perturbation de la neurotransmission ?), ni d'ailleurs le mécanisme exact de la protection par le vaccin après morsure. On peut voir, métaphoriquement du moins, une analogie entre les deux infections constamment mortelles que sont la rage et le SIDA, caractérisées toutes deux par un état d'hyperactivation détruisant par surmenage neurones et système nerveux central dans la rage, lymphocytes et système immunitaire dans le SIDA.
- A noter que **10 % des cas de rage humaine sont purement paralytiques**, sans hydrophobie, sous forme de paralysies ascendantes évoquant la poliomyélite ou le syndrome de Guillain-Barré. C'est un **piège diagnostique** auquel il faut penser.
- Les mesures de réanimation les plus modernes ne font que retarder la **mort, inéluctable.**
- Chez l'animal, la rage peut être furieuse (cas habituel chez le chien, le chat, le renard) ou paralytique (cas habituel chez les ovins et les bovins). Chez l'animal sauvage, le premier signe est **la perte de l'instinct de conservation**, ce qui fait que l'animal approche l'homme sans crainte.
- Le virus est cherché du vivant du malade dans les **cellules du frottis conjonctival** ou **nasal** ou dans une **biopsie cutanée**. Le diagnostic rapide se fait par **RT-PCR**, ou par **immunocyto-diagnostic** (immunofluorescence ou immunoperoxydase) cherchant des **corps de Negri** (inclusions intracytoplasmiques).
  On faisait classiquement une inoculation à la souris ou à des cellules neuronales en culture (cherchant des corps de Negri également).
  La recherche de virus peut être effectuée aussi dans la salive, le liquide céphalorachidien, les urines, voire une biopsie cérébrale.

12.1.6 Mesure à prendre

12.1.6.1 Vis-à-vis de l'animal

1. S'il a des signes neurologiques d'encéphalomyélite, c'est-à-dire des troubles du comportement, il faut le considérer comme enragé, l'abattre et joindre un laboratoire spécialisé (l'Institut Pasteur à Paris) pour rechercher le virus dans le cerveau en particulier au niveau de l'hippocampe.
   On a besoin d'un **diagnostic direct rapide : l'immunocytodiagnostic** par **immunofluorescence (IF) ou immunoperoxydase (IP)** recherche directement de l'antigène viral sous forme de **corps de Negri** dans les cellules de la corne d'Ammon. Surtout, on utilise de plus en plus la recherche de génome viral par **RT-PCR.**
   Classiquement on procédait à une inoculation d'un broyat de cerveau à de jeunes souris dont certaines étaient sacrifiées à intervalles de temps réguliers pour rechercher l'apparition de corps de Negri dans leur cerveau en IF ou en IP. On inoculait aussi des cultures *in vitro* de cellules nerveuses, toujours à la recherche de corps de Negri.
2. Si l'animal domestique mordeur est apparemment **sain**, il faut le faire **examiner par un vétérinaire** toutes les semaines pendant **3 semaines**, à la recherche des signes cliniques de la rage (rage furieuse chez le chien ou le chat). Le vétérinaire établit un **certificat** à chaque visite. Le médecin a tout pouvoir - y compris de police - pour exiger cette démarche d'un propriétaire éventuellement récalcitrant.

12.1.6.2 Vis-à-vis du sujet mordu

1. **Dans l'immédiat**, il faut procéder à une **désinfection** de la plaie (autrefois, on la cautérisait au fer rouge). C'est **urgent** et capital, en raison de la fragilité du virus. Même l'eau savonneuse est efficace. Ne pas oublier la prophylaxie **antitétanique** ni **l'antibiothérapie**.
2. **La décision du traitement antirabique** est facile à prendre en cas de **morsure** par un renard ou **par n'importe quel animal sauvage**. Un tel animal est sûrement enragé. En effet, l'instinct de conservation fait que les animaux sauvages fuient l'homme, à moins d'avoir des troubles du comportement dus à une encéphalite dont la cause majeure dans nos pays est la rage. De même, il faut traiter sans discussion en cas de morsure par **un chien qui a disparu**. Idem en cas de blessure **risquant de donner une rage à incubation courte** (morsure à la tête, en zone richement innervée comme les doigts ou les organes génitaux externes, ou bien morsures multiples ou profondes).
   Il y a des cas où il est difficile de prendre la décision de traiter ou de ne pas traiter. De toute façon, il ***faut toujours demander conseil à un centre de traitement antirabique***. Il en existe plus de 80 en France (Institut Pasteur pour Paris). Le traitement est la **vaccination** sans retard, à laquelle il faut adjoindre une **sérothérapie antirabique (immunoglobulines antirabiques)** dès qu'on a la moindre raison de craindre une incubation courte.
   Le vaccin destiné à l'homme est un **vaccin inactivé** (tué) préparé à partir de « virus fixe » : une souche déjà atténuée par Pasteur par passages en série sur cerveau de lapin.
   Actuellement, on dispose de vaccins préparés **en culture de cellules** (fibroblastes embryonnaires humains ou cellules VERO). **Les vaccins actuels de culture cellulaire sont bien mieux tolérés que les vaccins antérieurs** qui donnaient parfois une encéphalomyélite allergique, car contenant du matériel cérébral d'animaux adultes (cas du premier vaccin de Pasteur préparé sur moelle de lapin).
   Il faut ***d'urgence*** débuter une série de 4 injections sous-cutanées, intramusculaires (deltoïde) : deux injections à J0 (une dans chaque deltoïde) puis une à J21 et à J30 (voir **calendrier des vaccinations** page 257 et page 261).

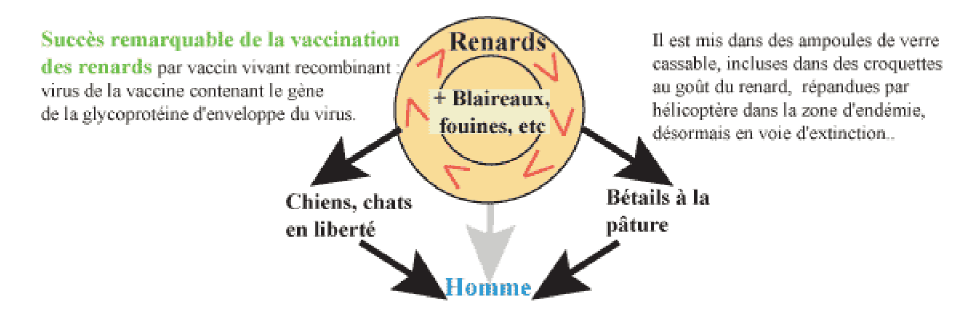
12.1.6.3 Cas particuliers des chauves-souris

Est suspect tout animal au sol ou au comportement agressif. En cas de rencontre « inattendue » même sans morsure évidente (les morsures de chauve-souris, généralement minimes, passent inaperçues), désinfecter immédiatement et joindre le Centre de Traitement Antirabique le plus proche.

12.1.6.4 Prévention

1. En France, il a fallu **vacciner chien, chat et bétail** en zone endémique et autour de cette zone. On vaccine à titre préventif les sujets professionnellement exposés : vétérinaires, gardes-chasses, techniciens de laboratoire, voire réanimateurs en neurologie. L'efficacité de la vaccination préventive est suivie sur le titre des anticorps anti-glycoprotéine d'enveloppe (anticorps neutralisants).
2. Concernant la rage du renard, on a cherché à réduire la densité des renards [par de vastes battues et l'usage des gaz (la chloropicrine, et même le zyklon B de sinistre mémoire !)], espérant qu'ainsi les animaux enragés mourraient de la maladie avant d'avoir pu rencontrer, mordre et contaminer un congénère. Ce fut partout un échec.

En revanche, un remarquable succès a été obtenu par la vaccination des renards.. Cela consiste à répandre par hélicoptère dans la zone d'endémie des « **croquettes** » étudiées au goût du renard, contenant dans une ampoule de verre cassable du **vaccin vivant atténué** (virus de la vaccine recombinant exprimant le gène de la glycoprotéine d'enveloppe). Il en est résulté un arrêt puis un **recul du front de la rage dans l'Est de la France, et depuis peu sa disparition.**



Un autre élément que le vaccin a sans doute joué : au fur et à mesure de la progression de l'endémie, le virus rabique s'est si **bien adapté au renard** qu'il a réduit le temps d'incubation de la rage, tuant son hôte avant que ce dernier ne puisse le transmettre. Le virus s'est finalement montré plus efficace que nos valeureux chasseurs : **l'agressivité du virus s'est retourné contre lui.**

L'efficacité des mesures disponibles a été prouvée par le fait qu'en France, même sous l'endémie de rage du renard, on n'a observé aucun cas de rage humaine autochtone. En 1995, on avait observé en France 40 cas de rage animale (3000 au maximum de l'épidémie) et l'on avait procédé à près de 6.000 **traitements** antirabiques chez l'homme. Zéro cas de rage animale autochtone désormais en France.

Mais **il ne faut pas oublier la menace** que constitue toujours pour l'homme la rage du renard hors de France, et surtout la rage canine dans le Tiers Monde.

3. En effet dans le **Tiers Monde**, la situation est très préoccupante : environ 1.000 morts par an en Thaïlande qui a la population de la France. Au total dans le monde, ce sont par an 55 000 morts déclarées (plus en réalité, et 60 % chez les enfants), dont 35.000 en Inde ; 2.000.000 sujets par an ne reçoivent pas le traitement antirabique souhaitable (illustration du fossé Nord-Sud). Ainsi, **on envisage d'inclure la vaccination antirabique parmi les vaccinations obligatoires** et de vacciner les chiens errants à l'instar des renards en Europe.

   Il vous est recommandé de vous vacciner contre la rage si vous devez séjourner de façon prolongée ou aller à l'aventure dans le Tiers Monde : vous pouvez vous faire mordre par un chien enragé, loin de toute ressource médicale, et en un lieu où les vaccins sont parfois très médiocres en termes d'efficacité et de tolérance (à Karachi, 40 % des cas de rage surviennent après vaccin !)

   Si vous avez été vacciné(e), donnez votre sang pour fabriquer des immunoglobulines antirabiques.



12.1.7 Points importants

- Le virus rabique est un virus à ARN enveloppé, très **fragile**, pour lequel on n'a actuellement aucune chimiothérapie, malgré l'existence d'une cible théorique, l'ARN réplicase.
- La rage est une zoonose accidentellement transmise de l'animal à l'homme, par la **salive** infectée, à l'occasion d'une morsure, griffure, léchage sur peau lésée.
- L'animal enragé (le chien le plus souvent) est à la fois réservoir et vecteur.
- Il peut exister chez le chien une **excrétion salivaire préclinique**
- La rage donne dans 100 % des cas une encéphalite, qui même actuellement est **mortelle quoiqu'on fasse**
- L'organe cible du virus est le cerveau et en particulier le **système limbique**.
- **L'hydrophobie** est un signe évocateur mais non constant.
- Il existe des **formes paralytiques** de rage chez l'homme
- L'incubation de la rage varie, selon le siège et l'importance de la morsure, de **6 jours à un an ou plus** (jusqu'à 5 ans).
- Pour prévenir la **rage à incubation courte**, la **vaccination** ne suffit pas : il faut y adjoindre une **sérothérapie** antirabique.
- Le traitement de la morsure est une **urgence** pour laquelle on trouve de l'aide en téléphonant au centre antirabique du département ou au centre de référence national (Institut Pasteur de Paris)[1]. Mais la **désinfection** de la plaie est un geste à faire **immédiatement**.
- L'importance de la rage dans le Tiers Monde justifie d'inclure la vaccination antirabique dans les **vaccinations** obligatoires des **enfants** et de vacciner préventivement les **touristes aventureux**.
- **La rage du renard a disparu de France** grâce à la diffusion de vaccin vivant dans des croquettes, technique qui pourrait s'appliquer à la rage canine prévalant toujours dans le Tiers Monde.
- **En France**, on peut actuellement contracter la rage suite à une morsure par **chauve-souris** enragée (souche virale européenne), par les **nouveaux animaux de compagnie** illégalement importés, ou à l'occasion d'un **voyage** en zone d'endémie.

12.2 Arbovirus

12.2.1 Définition

Il en existe **plusieurs centaines** dont une cinquantaine intéressent l'homme. Le modèle de ces virus est le virus de la fièvre jaune ou virus amaril.
Le terme arbovirus signifie ***arthropod-borne virus* = qui est porté par les arthropodes**.
De fait, les arbovirus **se multiplient** à la fois chez les **vertébrés** (éventuellement l'homme) et chez des arthropodes. Il s'agit d'**insectes piqueurs,** moustiques ou anophèles ou bien tiques. L'insecte

1. www.pasteur.fr, cliquez sur santé, puis centre antirabique, puis votre destination.



s'infecte en aspirant **le sang** de ces vertébrés. Le virus se multiplie dans le tube digestif de l'insecte puis diffuse et gagne les glandes salivaires. À ce niveau la multiplication virale donne des concentrations de virus très élevées. Ainsi, l'insecte, qui ne souffre aucunement de cette infection, transmettra le virus par sa salive au prochain vertébré qu'il va piquer. L'insecte est un vecteur, ***vecteur actif*** dans lequel se multiplie le virus, et non une « seringue volante »

Quant aux vertébrés, ils constituent le ***réservoir*** du virus et ce sont presque toujours des animaux sauvages. Dans la plupart des cas, l'infection de l'homme piqué par le vecteur n'est qu'un phénomène accidentel, en impasse, l'homme ne perpétuant pas, *habituellement*, l'infection.

La plupart des arboviroses sont des maladies animales, des *zoonoses*.

Les arboviroses exigent donc la coexistence du réservoir et du vecteur, d'où une ***distribution géographique*** très précise, la plupart des arboviroses étant des maladies tropicales. Cependant, il en existe jusque dans le Grand Nord et, en France métropolitaine, on isole des arbovirus en Languedoc et en Camargue d'une part, en Alsace d'autre part. Par ailleurs les variations climatiques ou les mouvements de populations animales ou humaines modifient l'épidémiologie des arboviroses ; **le réchauffement de la planète est bon pour les arbovirus !**

La définition des arbovirus est donc **écologique** et ne repose pas sur la structure des virus. Pourtant la plupart des arbovirus intéressant l'homme sont répartis dans trois familles - *Togaviridae, Flaviridae et Bunyaviridae* - et ont des caractères structuraux communs : virus à ARN et à péplos dérivé de la membrane cytoplasmique et portant des spicules de glycoprotéines. Ces virus se multiplient au laboratoire chez le souriceau nouveau-né inoculé par voie intra-cérébrale. C'est ainsi qu'on les isolait classiquement en partant de prélèvement de sang des malades ou des animaux, ou en partant d'insectes broyés.

Ils se multiplient également en culture de cellules variées, ce qui facilite leur étude au laboratoire une fois qu'on les a isolés.

Il y a des parentés antigéniques entre certains virus. A l'intérieur d'une même famille ou d'un même groupe (à l'intérieur des *Togaviridae*, par exemple), il y a un certain degré de protection croisée et des réactions croisées en sérodiagnostic.

Il faut retenir que les Arbovirus sont des virus à péplos, la **transmission par piqûre représentant probablement pour ces virus le moyen de remédier à leur fragilité** dans le milieu extérieur.

Actuellement, il n'existe **pas d'antiviral validé** ; on dispose heureusement de vaccins efficaces vis-à-vis de certains d'entre eux.

12.2.2 Parcours habituel du virus dans l'organisme

1. À leur phase initiale, toutes les arboviroses humaines se ressemblent : le virus est injecté dans le sang par l'insecte piqueur, puis capté dans les monocytes-macrophages (système réticulo-endothélial) où il se multiplie. Il se multiplie ainsi dans la rate et les ganglions lymphatiques, ce qui donne une **virémie**. C'est **la phase systémique** de la maladie.

   Très souvent, l'infection en reste là et la plupart des arboviroses humaines sont asymptomatiques ou se résument à un simple syndrome fébrile avec des douleurs diffuses. On parle de syndrome grippal bénin. C'est vrai même pour le virus de la fièvre jaune.
2. Dans une deuxième phase, **éventuellement**, l'infection gagne divers **organes cibles** et donne, selon les virus, une encéphalite, une hépatonéphrite, une fièvre hémorragique.



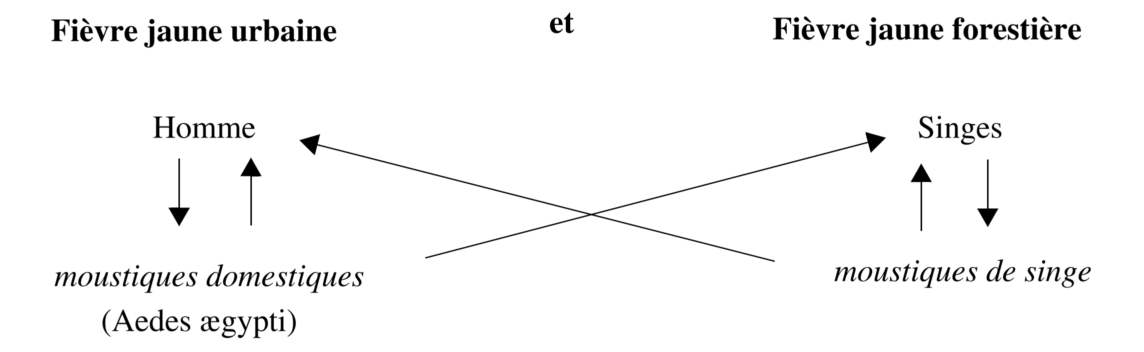
12.2.3 Fièvre jaune (virus amaril)

12.2.3.1 Historique

L'HISTOIRE de la fièvre jaune est très instructive. C'est une hépatonéphrite connue depuis le 17e siècle pour donner des grandes épidémies urbaines de part et d'autre de l'Atlantique, principalement en Afrique et en Amérique. Mais de temps en temps, elle était introduite dans les ports d'Europe Occidentale, en France. C'est la fièvre jaune qui a décimé les Français qui sous la direction de Ferdinand De Lesseps tentaient de creuser le canal de Panama. C'est en 1901 que le virus amaril a été reconnu par Walter Reed, médecin militaire américain. La fièvre jaune ravageait les troupes américaines qui combattaient à Cuba contre les Espagnols. Walter Reed a tiré profit de l'observation d'un médecin cubain, Carlos Finlay, qui avait reconnu que la fièvre jaune sévissait là où il y avait le plus de moustiques.
Walter Reed a pris des « volontaires » (Américains, Cubains, ou Espagnols ?) et a démontré qu'on pouvait transmettre la maladie par inoculation du sang de malades. Il a démontré le caractère filtrant de l'agent (à l'époque, c'était le seul critère définissant un virus) et le rôle des moustiques comme vecteur.
Dès lors, des campagnes d'éradication des moustiques ont été lancées, et ont abouti à une disparition rapide de la fièvre jaune de Cuba et des grands centres d'épidémies.
Mais en 1928, à Rio de Janeiro, éclatait malgré tout une épidémie qui prouvait que l'épidémiologie de la fièvre jaune n'était pas aussi simple que le pensait Walter Reed.

12.2.3.2 Les cycles

On découvrit qu'il existait en fait **DEUX CYCLES DE LA FIÈVRE JAUNE.**



Ainsi, la fièvre jaune est, pour l'essentiel, une **maladie de singes de la forêt tropicale**, et l'on n'a aucun moyen de contrôler ce cycle.
Il existe des **passerelles** entre ces deux cycles. Les hommes allant en forêt peuvent être piqués par des moustiques de singes (notamment les bûcherons qui abattant des arbres amènent au niveau du sol les moustiques qui vivent avec les singes au sommet des arbres). Inversement, les singes poussés par la faim s'approchent parfois des villages et des vergers et se font piquer par *Aedes aegypti*. Dans les deux cas, s'amorce un cycle humain.



12.2.3.3 Clinique

La fièvre jaune est la forme la plus complète de l'infection à virus amaril, la majorité des infections étant inapparentes ou réduites à un syndrome fébrile douloureux. Ces formes inapparentes sont la règle chez les autochtones, partiellement protégés par des infections à d'autres arbovirus apparentés au virus amaril mais non pathogènes.
La fièvre jaune évolue en deux phases :
Après une incubation de 3 à 6 jours, la phase **rouge** est faite de fièvre, douleurs, nausées, et d'un aspect congestif du visage avec douleurs diffuses, rachialgies. La fièvre disparaît souvent transitoirement avant la deuxième phase qui est marquée par une hépatonéphrite : phase **jaune.**
Dans les formes graves apparaissent des hémorragies, notamment digestives, avec vomissements de sang **noir** (vomito negro).
La mortalité de la fièvre jaune varie de 5 % à 50 %. La marque histologique est une **nécrose hépatique** médiolobulaire sans réaction inflammatoire.

12.2.3.4 Diagnostic

Le virus amaril est un *Flaviviridae* (flavus = jaune) que l'on isole à partir du **sang** prélevé en phase aiguë, rapidement transporté et inoculé par voie intracérébrale au souriceau nouveau-né. On peut aussi inoculer des Toxorhynchites, moustiques de grande taille, non piqueurs, où l'on recherche la multiplication virale par immuno-cytodiagnostic sur un étalement du cerveau obtenu par écrasement de la tête du moustique entre deux lames.
Le titrage des anticorps à partir de 2 sérums (précoce et tardif) se fait en IHA ou en ELISA. La recherche d'IgM spécifiques dans le sérum donne plus précocement le diagnostic.

12.2.3.5 Traitement préventif

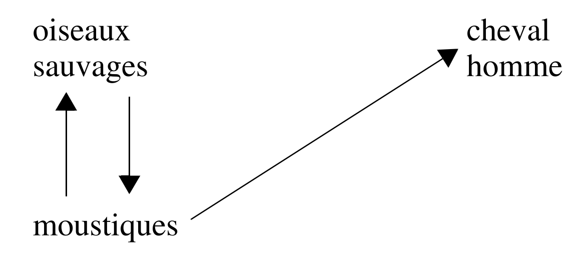
Il repose sur deux mesures.

1. La **VACCINATION** avec le **vaccin *17 D***, **vivant, atténué**, préparé par passages sur embryon de poulet est très efficace. Une seule injection donne une **immunité très solide**, durant au moins 10 ans et probablement bien d'avantage. **Bien que vivant, il n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte** qui en aurait besoin, compte tenu de la gravité de la fièvre jaune. Toute personne se rendant en zone d'endémie doit avoir été vaccinée (voir annexe page 261).
2. La **DESTRUCTION DES MOUSTIQUES ET DE LEURS REPAIRES ET LA PROTECTION PAR HABITS COUVRANTS, REPULSIFS ET MOUSTIQUAIRE.**
   On contrôle ainsi la fièvre jaune urbaine, mais la fièvre jaune des singes persiste en Amérique et en Afrique intertropicales où, incontrôlable, elle est une menace permanente pour l'homme.
3. **Le relâchement des campagnes de vaccination de la population des pays d'endémie, en raison de la pauvreté et des guerres, fait qu'il y a chaque année actuellement 200 000 cas de fièvre jaune, en Afrique essentiellement**, le Bénin étant particulièrement touché.
   La fièvre jaune n'existe pas **en Asie, mais il y a tout ce qu'il faut** pour qu'elle apparaisse : des singes et des moustiques sensibles aux virus. Les autorités sanitaires des pays asiatiques sont donc très vigilantes en matière de vaccination de voyageurs venant de zone d'endémie.

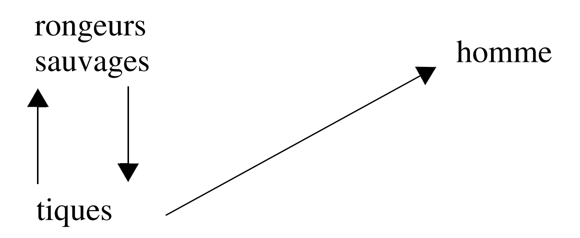
12.2.4 Encéphalites à arbovirus

Trois encéphalites à arbovirus intéressent la France métroploitaine.

1. **EN CAMARGUE**, on trouve en abondance des moustiques, des chevaux et des oiseaux migrateurs. Par intermittence les chevaux et les hommes sont victimes d'encéphalites due au **virus West Nile** (Nil occidental) virus en fait très répandu en Afrique et en Asie. Il a pour réservoir **des oiseaux** sauvages migrateurs et pour vecteur les moustiques « ornithophiles » de ces oiseaux qui, occasionnellement, piquent l'homme ou le cheval. Tous deux représentant une impasse :



   Surtout, suite aux perturbations climatiques liées à **El Niño** et à la prolifération consécutive du vecteur (culex), le virus West Nile est en voie d'expansion, avec une **nouvelle souche très virulente** originaire d'**Israël** : en 1999 à New York, elle a initié une épidémie marquée par une mortalité jamais observée des oiseaux réservoirs et par des cas humains mortels, point de départ d'une **émergence attendue dans toute l'Amérique**. Mêmes craintes pour l'**Europe méridionale** avec une épidémie en **Roumanie.**
2. **EN ALSACE**, on touche au domaine d'une autre encéphalite : **l'encéphalite à tique d'Europe centrale**. Le virus a pour réservoir des rongeurs sauvages et pour vecteur les tiques qui parasitent ces rongeurs et qui occasionnellement piquent l'homme à l'occasion de promenades en prairies. Il existe un **vaccin inactivé**, recommandé avant randonnée en zone d'endémie, Autriche notamment.



3. **LE POURTOUR DE LA MÉDITERRANÉE** subit depuis peu l'**émergence d'encéphalites et méningites à Toscanavirus**, transmis par des phlébotomes.
4. Ces encéphalites métropolitaines sont des raretés comparées aux **encéphalites équines à arbovirus qui sévissent en Amérique du Nord et du Sud** (encéphalite de Saint-Louis, encéphalite équine de l'Est, encéphalite équine de l'Ouest, encéphalite équine du Venezuela). Ces encéphalites américaines à arbovirus surviennent par épidémies dont certaines ont un taux



de **mortalité** ou un taux de **séquelles** psychomotrices impressionnant.

5. **L'encéphalite japonaise** est largement répandue dans les zones rurales de tout l'Extrême Orient, le réservoir étant les porcs et les oiseaux aquatiques. Le **vaccin, inactivé**, est à faire avant tout séjour en zone de rizières.
6. Dans tous les cas, **les encéphalites à arbovirus sont** - comme l'encéphalite rabique, l'encéphalite aiguë nécrosante à HSV-1, la PESS à virus de la rougeole, la LEMP à virus JC - **dues à la multiplication du virus dans le cerveau**, contrairement à ce qu'on a vu pour les encéphalites post-rougeoleuses ou post-rubéoliques qui sont des encéphalites post-éruptives avec démyélinisation périveineuse, de nature probablement allergique.

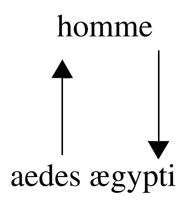
12.2.5 La dengue

Troisième type clinique d'arbovirose : la **DENGUE**, modèle des **fièvres hémorragiques à arbovirus**. C'est l'arbovirose de très loin **la plus fréquente actuellement de par le monde** où elle est très largement répandue : on estime que **2,5 milliards de personnes** ont été infectées, parmi la population mondiale actuelle.

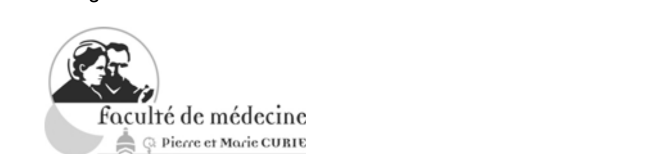
On en observe des cas à la Réunion, dans le Sud Est Asiatique, en Amérique Centrale et du Sud, dans le Pacifique, dans les Antilles. Du fait de El Niño, *Aedes aegypti* remonte dans le Nord et la dengue menace le Sud de l'Europe.

Dans la plupart des cas, ce n'est qu'un syndrome fébrile douloureux de quelques jours, avec algies : dengue viendrait de dandy en espagnol, en raison de la démarche et des gestes maniérés imposés par les douleurs. Dans la forme complète, il y a **deux vagues successives de fièvre** avec adénopathies, exanthème maculo-papuleux et lympho-thrombopénie. La principale complication de la dengue est la survenue d'un **syndrome hémorragique** ou d'un **syndrome de choc**, surtout observés chez les enfants, entraînant la mort dans 5 à 10 % des cas ; on en observe 10 millions de cas par an dans le monde.

Il existe **4 types** de virus de la Dengue, **sans réservoir animal connu** (exception à la règle). **L'homme est seul réservoir** ; le vecteur est **Aedes ægypti**. C'est une arbovirose essentiellement urbaine.



On s'est demandé si les formes graves, hémorragiques ou avec choc, ne seraient pas dues à une **réinfection** par un type de virus différent du type de la primo-infection ; **on invoque** un mécanisme de **sensibilisation**, l'intervention **d'anticorps facilitant l'infection**, plutôt que neutralisants, à l'origine de ces formes graves. Tout cela est hypothétique. Cette pathogénie obscure et complexe (souvent, pathogénie rime avec patauger) **doit rendre prudent dans la recherche d'un vaccin : on peut craindre qu'il soit plus nocif qu'utile !**



12.2.6 Points importants

- La définition des arbovirus est écologique mais la plupart des arbovirus appartiennent aux *Togaviridae, Flaviridae* et *Bunyaviridae*, qui sont des virus à ARN avec enveloppe, donc fragiles.
- Il n'y a pas actuellement de chimiothérapie validée pour les arboviroses.
- Notion de réservoir, de vecteur arthropode actif, à distribution géographique particulière et sensible aux perturbations climatiques, écologiques.
- L'inventaire des arbovirus n'est pas terminé.
- La fièvre jaune est une maladie des singes de la forêt intertropicale, en Amérique et en Afrique.
- Le vaccin contre la fièvre jaune est très efficace.
- Le relâchement de la vaccination humaine entraîne inévitablement une reprise des épidémies de fièvre jaune chez l'homme.
- La dengue est l'arbovirose humaine la plus répandue. Elle n'a pas d'autre réservoir que l'homme.
- Elle comporte des formes graves avec choc hémorragique de mécanisme mal élucidé.
- Les encéphalites à arbovirus sont dues, comme pour la rage, à une multiplication du virus dans le cerveau.

12.3 Infections à forte mortalité par filovirus, arénavirus, et hantavirus et autres virus émergents

Classiquement étudiées avec les arbovirus, ce ne sont pas en fait des arboviroses car leur transmission se passe d'arthropode vecteur. Mais, pour les arénavirus et le virus Hantaan du moins, un réservoir animal - rongeur sauvage - a été identifié.

12.3.1 Les filovirus : le virus Marburg et le virus Ebola

A l'origine de **fièvres hémorragiques** à mortalité élevée et cas secondaires dans l'**entourage hospitalier ou familial**, ce sont des virus africains mais exportables :

1. Le **VIRUS MARBURG** tire son nom de la ville de Marbourg en Allemagne, car c'est là qu'est survenue une épidémie de fièvre hémorragique mortelle dans un laboratoire où l'on préparait des cultures de cellules primaires à partir de reins de **singes** verts venant d'Ouganda. Ce virus a une **morphologie tout à fait extraordinaire : long filament** atteignant le micron, avec des boucles et des ramifications. Il s'agit en **fait de virus à ARN et à enveloppe** dérivée de la membrane cytoplasmique.

Des cas sporadiques d'infection humaine ont été notés par la suite.

2. Un virus voisin mais antigéniquement distinct, le **VIRUS EBOLA**, a donné deux épidémies hospitalières avec des cas secondaires et une mortalité élevée (87 %) au Zaïre et Soudan. Par la suite le virus Ebola a été isolé aux USA à partir de **singes** rhésus en provenance des Philippines, puis à nouveau, récemment lors d'épidémies au Zaïre et au Gabon.
   Il ne semble pas que les **singes** soient le réservoir des filovirus, ce serait des **hôtes accidentels comme l'homme** ; les données les plus récentes incriminent les chauves-souris frugivores comme réservoirs de ces virus. Le traitement de ces infections à filovirus est symptomatique avec de plus administration de sérum de convalescent, en sachant qu'il n'y a pas de protection croisée entre virus Marburg et Ebola.
3. Dans la mesure où il s'agit d'un virus à enveloppe, fragile, la mise en place rapide de **mesures d'hygiène élémentaires** a toujours permis le contrôle des épidémies, qui se propagent essentiellement par les fluides biologiques des patients.
   Ces filovirus (et les méchants virus des fièvres hémorragiques en général) ont comme particularité de ne pas avoir co-évolué avec les mammifères supérieurs et l'homme, de se multiplier intensément dans les macrophages et les cellules dendritiques, de saboter les défenses innées, antagonisant l'interféron, de se multiplier dans les cellules endothéliales.

12.3.2 Les arénavirus

Ce sont des virus à ARN qui englobent sous leur enveloppe des granules denses d'origine cellulaire (ribosomes). Leur rôle exact n'est pas connu mais ils donnent leur nom à ces virus (arena = sable en latin). Ils infectent des rongeurs, dont les urines très riches en virus sont source de contamination pour l'homme.

1. Le plus répandu est **le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML)**. Il est trouvé chez les souris sauvages ou d'élevage, ainsi que chez les hamsters. Sa transmission à l'homme entraîne un syndrome fébrile généralement bénin, mais parfois une méningite ou méningoencéphalite (d'où son nom), une pneumonie et exceptionnellement un syndrome hémorragique mortel.
2. Le **VIRUS LASSA**. La fièvre de Lassa (Nigeria) est en Afrique de l'Ouest à l'origine de fièvres hémorragiques graves avec cas secondaires (chez les soignants ou chez les autres malades). Son réservoir est un **petit rongeur** appelé *mastomys natalensis*, dont l'aire d'habitat s'étend aux 2/3 de l'Afrique (le Natal est une province d'Afrique du Sud).
   Le traitement associe mesures symptomatiques, administration de sérum de convalescent et ribavirine.
3. Dans deux régions d'Amérique du Sud, la période des récoltes est marquée dans la population rurale par la survenue de la fièvre hémorragique d'Argentine (virus **Junin**) et de la fièvre hémorragique de Bolivie (virus **Machupo**). Là encore, un petit rongeur sauvage infecté de façon chronique, le calomys, est le réservoir de virus, ses déjections transmettant l'infection à l'homme. La ribavirine s'est montrée active sur ces arénavirus.

12.3.3 Le virus Hantaan

A ARN, à nucléocapside tubulaire et à enveloppe, il est classé parmi les **Bunyavirus**, sans être pour autant un arbovirus : il a pour réservoir des **souris sauvages** et se transmet à l'homme sans intervention d'arthropode vecteur.
Les maladies humaines correspondantes sont la **fièvre hémorragique de Corée, la nephropathia epidemica** en Scandinavie et dans les Balkans, le **syndrome pulmonaire à Hantavirus** des USA. Une **atteinte rénale** accompagne les autres manifestations cliniques. À côté des formes graves, des **formes bénignes** sont observées, notamment dans l'Est de la France dans les **Ardennes.**
Lors de l'épidémie de syndrome pulmonaire aux USA, le diagnostic a été rapidement confirmé par PCR et la ribavirine a pu être administrée avec, semble-t-il, un effet partiel sur la mortalité (65 % → 50 %).

12.3.4 Conditions de manipulation

Pour l'**isolement** de ces virus, il faut passer dès que possible les prélèvements dans un **laboratoire de haute sécurité** (P4), tel qu'il en existe à Lyon, au laboratoire Mérieux. Cependant, la manipulation de prélèvements biologiques sans amplification du virus (sans inoculation de culture de cellules), par exemple pour diagnostic différentiel de paludisme, de salmonellose, pour bilan biochimique ou hématologique, peut se faire dans des conditions de **confinement moins sévères** : une hotte d'aspiration de type BK ou une hotte à flux laminaire suffisent, à condition de travailler dans une pièce à accès contrôlé et selon les bonnes pratiques habituelles de manipulation. On réduira tout de même les examens biologiques à ce qui est vraiment indispensable. Les malades sont à soigner en **chambre** spéciale pourvue si possible d'un système de **dépression**, l'essentiel restant toutefois l'application rigoureuse des **mesures d'hygiène habituelles** vis-à-vis des fluides biologiques des patients infectés.

12.4 En guise de conclusion au cours de virologie médicale

Ce dernier chapitre confirme que les capacités de nuisance des virus sont largement imprévisibles, les **virus dits émergents** les plus « frappants » ayant d'ailleurs été vus déjà lors de chapitres précédents. Ainsi les HIV-1 et 2 venus de singes (qui ont bien d'autres rétrovirus en réserve), le prochain sous-type de grippe A (en attente), le nouveau variant de la maladie de Creutzfedt-Jakob, le SRAS-CoV (qui prouve qu'aucune famille virale, celle des *Coronaviridae*, en l'occurrence, n'est « négligeable »).

Virus émergents au cours des vingt dernières années

• HIV-1	1983
• HIV-2	1986
• HCV	1988
• HHV-6	1988
• HHV-7	1990
• HEV	1990
• Guanarito (FH du Venezuela)	1991
• Sin Nombre (sd. pulmonaire à Hantav. Amérique du Nord)	1993
• HHV-8	1994
• Sabiá (FH du Brésil)	1994
•Hendra	1994
• GBV-C	1995
• Andes (sd. pulmonaire à Hantav. Amérique du Sud)	1996
• ABL (*australian bat lyssavirus*)	1996
• TT-V	1997
• Erythrovirus V9	1998
• Nipah	1999
• SEN-V	2000
• cVDPV-1 (*circulating vaccine derived poliovirus type 1*)	2000
• hMPV (métapneumovirus)	2001
• Co-SARS	2003
• Bocavirus	2005

Reprises ou extensions d'infections virales anciennes

- Fièvre jaune
- Dengue
- Fièvre de la vallée du Rift
- Encéphalite à virus du Nil occidental
- Encéphalites australiennes à Ross river, à Barmah forest virus
- Fièvre Ebola, fièvre de Marbourg
- Encéphalite et syndrome de choc à EV 71
- ATNC, encéphalite spongiforme bovine et nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Grippe aviaire à H5N1, H7N7, H9N2
- Monkeypox
- Chikungunya

Cours XII – illustration 3/3

A cet égard, la famille des *Paramyxoviridae*, à côté de membres historiques tels que virus de la rougeole et virus des oreillons (désormais sous contrôle, dans nos pays), vient de se signaler par la mise en circulation du virus Nipah : venu de chauves-souris frugivores répandues dans le Sud Est asiatique, il a, en Malaisie, été transmis au porc et a tué environ 100 éleveurs de porc, par encéphalite ou pneumopathie.

On constate aussi, à côté d'émergences, des **extensions de virus connus** : le virus de la dengue partout dans le monde, le virus **West Nile** et le **Monkey pox** découvrant l'Amérique du Nord, le virus de la **fièvre de la vallée du Rift** traversant la Mer Rouge, et récemment le **chikungunya**.

On assiste à des **reprises d'infections virales** : le retour de la **fièvre jaune** et de la **fièvre Ebola** en Afrique rappelle que guerres et épidémies ont toujours fait bon ménage. Même motif à la réapparition en Afrique de paralysies poliomyélitiques en zones libres de polio après le lancement de la campagne de vaccination généralisée (10 pays concernés en 2004).

La virologie médicale - et d'une façon générale, la co-évolution entre les virus et leurs hôtes, animaux et homme - n'est pas un long fleuve tranquille.

Ces perturbations ont, à la base, une origine virale, la **plasticité remarquable des génomes viraux** (des virus à ARN, notamment) et, partant, le **caractère non absolu de bien des « barrières d'espèce »** entre homme et animaux. Jouent aussi des **changements affectant les vecteurs** : l'expansion récente d'***Aedes albopictus*** - plus dynamique que le classique *Aedes aegypti* - explique l'expansion du virus West Nile en Amérique du nord, et du Chikungunya à la Réunion. Ce moustique « d'avenir » s'est implanté dans le sud-est de la métropole.

A cela s'ajoutent toute une série de facteurs liés à **notre mode de vie** dans le monde moderne. Ce sont ainsi la croissance de la population et l'urbanisation ; le développement des transports inter-



nationaux, des échanges commerciaux ; les modifications dans les modes d'élevage des animaux et de préparation des aliments ; les modifications des comportements humains ; les changements du climat, de l'écologie ; les progrès de la médecine (geste invasifs, traitements immunodépresseurs, greffes) ; les troubles politiques avec la dégradation, voire l'anéantissement des structures sanitaires.
Sans parler de la tentation du bioterrorisme individuel (cf la dispersion du virus du bacille du charbon par un microbiologiste dévoyé) ou collectif (conflit nucléaire privant des populations entières de toute défense immunitaire).
Vis-à-vis de ce risque viral, **que faire ?** Une fois admis qu'on ne peut attendre des virus eux-mêmes un comportement raisonnable, il nous faudrait, d'après ce qui précède, vivre dans des pays en paix civile depuis quelques décennies, pays pourvus de dirigeants honnêtes œuvrant sur le long terme, avec des conseillers capables d'une vision globale des problèmes de santé, une population éduquée et raisonnablement confiante, où les illuminés ne trouvent ni complice ni souche de variole à mettre sous enveloppe, enfin des pays où chacun admettrait l'intérêt de participer substantiellement à l'amélioration des conditions de santé dans les secteurs déshérités de la planète. Rien qui s'obtienne par un claquement de doigt.
Cependant, les **signes encourageants** ne manquent pas : on a vu notamment l'éradication en marche du virus de l'hépatite B par ce qui s'avère le 1er vaccin contre le cancer ; la mise au point d'un autre vaccin - anti-papillomavirus - contre le 2e cancer de la femme ; la disparition de la rage du renard en Europe par un vaccin aussi astucieux que l'animal en question ; la régression de l'incidence de l'infection à HIV dans des pays du Tiers Monde, comme la Thaïlande, l'Ouganda, le Sénégal, cela par la volonté politique des dirigeants et le dynamisme des associations de malades, de femmes tout particulièrement.
Et puis, un magnifique encouragement ne nous vient-il pas de Sophocle qui, sans exclure la fatalité, faisait dire en pleine guerre du Péloponnèse - marquée par la peste d'Athènes, 430 av. JC -, par le coryphée d'une de ses plus belles tragédies, Antigone : « Il est bien des merveilles en ce monde ; il n'en est pas de plus grande que l'homme » ?
Trivialement, pensez à remplir la fiche d'évaluation située en fin de polycopié, pour la remettre entre les mains de vos enseignants de TP-ED, lors de l'examen qu'ils vous feront passer



Annexe A

Calendrier des vaccinations 2005 - Tableau synoptique

Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France - http://www.sante.gouv.fr
BEH N° 29-30/2005

Le calendrier 2006 ne comporte que quelques modifications ; édité dans le BEH N° 29-30/2006, il est consultable sur le même site http://www.sante.gouv.fr.

<table>
<tr><th colspan="10">Vaccins</th></tr>
<tr><th>Age</th><th>BCG</th><th>Diphtérie
Tétanos</th><th>Poliomyélite[1]</th><th>Coqueluche</th><th>Hib</th><th>Hépatite
B</th><th>Pneumo</th><th>Rougeole
Oreillons
Rubéole</th><th>Grippe</th></tr>
<tr><td>Naissance</td><td>BCG[2]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>HepB[3]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2 mois</td><td rowspan="8">BCG[2]</td><td>DT</td><td>Polio</td><td>Ce/Ca[4]</td><td>Hib</td><td>HepB[5]</td><td>Pn7[6]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3 mois</td><td>DT</td><td>Polio</td><td>Ce/Ca[4]</td><td>Hib</td><td></td><td>Pn7[6]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>4 mois</td><td>DT</td><td>Polio</td><td>Ce/Ca[4]</td><td>Hib</td><td>HepB[5]</td><td>Pn7[6]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>9 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Rougeole
Oreillons
Rubéole[7]</td><td></td></tr>
<tr><td>12 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Rougeole
Oreillons
Rubéole[8]</td><td rowspan="8">Grippe[9]</td></tr>
<tr><td>16-18 mois</td><td>DT</td><td>Polio</td><td>Ce/Ca[10]</td><td>Hib</td><td>HepB[5]</td><td>Pn7[6]</td><td rowspan="2">Rougeole
Oreillons
Rubéole[8]</td></tr>
<tr><td>24 mois</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>< 6 ans</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td rowspan="6">Pn23[19]</td><td rowspan="3">Rougeole
Oreillons
Rubéole[14]</td></tr>
<tr><td>6 ans</td><td></td><td>DT[11]</td><td>Polio</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>11-13 ans</td><td></td><td>DT</td><td>Polio</td><td>Ca[12]</td><td></td><td>HepB[13]</td></tr>
<tr><td>16-18 ans</td><td></td><td>DT[11]</td><td>Polio</td><td></td><td></td><td></td><td rowspan="2">Rougeole
Oreillons
Rubéole[15]</td></tr>
<tr><td>18-25 ans</td><td></td><td rowspan="2">dT[16 17]</td><td rowspan="2">Polio[16]</td><td rowspan="2">Ca[18]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>> 25 ans</td><td></td><td></td><td></td><td>Rubéole[20]</td><td></td></tr>
<tr><td>> 65 ans</td><td></td><td>dT[16 17]</td><td>Polio[16]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Grippe[21]</td></tr>
</table>

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

LÉGENDE DU TABLEAU

Les vaccins indiqués sur fond gris existent sous forme combinée :

— Diphtérie, tétanos, coqueluche corps bactériens entiers, polio ;
— Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio ;
— Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire ;
— Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire ;

— Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, plus Hib ;
— Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, plus Hib, plus Hépatite B.

Les vaccins indiqués en italique ne sont proposés que pour des risques spécifiques

1. Le vaccin poliomyélitique inactivé est le seul utilisé pour les primo-vaccinations et les rappels.
2. *La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risque*. La vaccination BCG est obligatoire à l'entrée en collectivité, incluant la garde par une assistante maternelle. Il n'est pas nécessaire de contrôler les réactions tuberculiniques après vaccination.
3. *A la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième dose respectivement à 1 et 6 mois. Contrôle sérologique entre 7 et 12 mois.*
4. La vaccination peut être pratiquée indifféremment avec le vaccin coquelucheux à germes entiers (Ce) ou le vaccin acellulaire (Ca).
5. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson.
6. *La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Pn7) est fortement recommandée à partir de 2 mois pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque. La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué est également recommandée pour les enfants âgés de moins de 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque lié(s) au mode de vie identifiés dans la littérature : enfant gardé plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge pré-scolaire).*
7. Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer dès l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé à 9 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de 12 mois.
8. La vaccination complète comprend deux doses, première dose à 12 mois, deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois.
9. *Pour les enfants à partir de 6 mois, les adolescents et les adultes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails en 4.3 du calendrier complet) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).*
10. La vaccination peut être pratiquée indifféremment avec le vaccin coquelucheux à germes entiers (Ce) ou le vaccin acellulaire (Ca).
11. En cas de pénurie de DT Polio, le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio) peut être utilisé à partir de l'âge de 6 ans.
12. A cet âge, le vaccin coquelucheux acellulaire doit être utilisé.
13. Si la vaccination contre l'hépatite B n'a pas été pratiquée dans l'enfance : un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième 5 à 12 mois après la date de la deuxième injection.
14. Deux doses de vaccin triple associé rougeole, oreillons, rubéole à au moins un mois d'inter-

valle sont recommandées pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié, quels que soient leur antécédents vis-à-vis des trois maladies.

15. Une dose de vaccin trivalent pour les personnes de 13 à 25 ans n'ayant pas été vaccinées contre la rougeole auparavant.
16. A renouveler tous les 10 ans.
17. A partir de 18 ans, on effectue le vaccin diphtérique contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio).
18. Pour certains professionnels de santé et les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou les années à venir, et n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse au cours des dix dernières années, un rappel de vaccination coquelucheuse acellulaire est recommandé.
19. *Chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique avec le vaccin polyosidique 23 valent (Pn 23) est recommandée, tous les 5 ans, pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires, les patients alcooliques avec hépatopathie chronique, les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.*
20. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut au plus tôt après la sortie.
21. Tous les ans.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Annexe B

Calendrier vaccinal 2005

Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France - http://www.sante.gouv.fr
BEH N° 29-30/2005

[**Extraits** concernant la **Virologie**]
Le calendrier vaccinal 2005 introduit de nouvelles recommandations qui concernent la vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie et la rage.
Le calendrier 2006 ne comporte que quelques modifications ; édité dans le BEH N° 29-30/2006, il est consultable sur le même site http://www.sante.gouv.fr.

B.1 Nouvelles recommandations

1.1 VACCINATION CONTRE *LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE*
Dans le cadre du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale de l'OMS, la France a proposé les mesures suivantes qui ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005.

La première dose de vaccin trivalent est recommandée **à 12 mois** (et non plus à partir de 12 mois) et la **deuxième dose** au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois (respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections).
Deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié.
Une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2004.
Les deux mesures ci-dessus, concernant les sujets âgés de plus de 24 mois et nés après 1979, n'induisent pas d'élargissement des cibles vaccinales. En effet, elles consistent essentiellement, pour les sujets qui n'ont pas respecté dans le passé le calendrier préconisé de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, en un rattrapage de la ou des doses de vaccin qui n'ont pas été administrées.
Pour les **nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois** : il est recommandé d'administrer à l'âge de **9 mois** le vaccin contre la **rougeole-rubéole-oreillons**. Dans ce cas, la **deuxième dose** est recommandée **entre 12 et 15 mois** et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé, le sujet devra alors recevoir deux autres injections de vaccin trivalent.
Des recommandations de vaccinations spécifiques ont été émises pour la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés incluant les 6-9 mois et les plus de 25 ans.
Par ailleurs les personnes de **plus de 25 ans non vaccinées** et **sans antécédents de rougeole** (ou

dont l'**histoire** est **douteuse**) et dont la sérologie est négative, qui exercent les **professions de santé** en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave doivent recevoir **une dose de vaccin trivalent**.

1.2 VACCINATION CONTRE LA DIPHTERIE

1.3 VACCINATION CONTRE LA RAGE

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (*voir recommandations particulières*).

B.2 Recommandations générales

2.1 VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

2.2 VACCINATION CONTRE *L'HÉPATITE B*

Dans son avis du 8 mars 2002, le CSHPF a recommandé la vaccination systématique de **tous les enfants avant 13 ans**, en privilégiant la vaccination du **nourrisson**, ainsi que la vaccination des groupes à risque (cf. recommandations particulières). La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 mois (sauf **pour les enfants nés de mère antigène HBs positif chez lesquels elle doit être pratiquée impérativement à la naissance, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs**). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003 et 2004, et par l'avis du 14 et 26 septembre 2004 du CTV et du CSHPF qui a considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.
Un schéma vaccinal unique en **trois injections**, du type 0-1-6, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé. Un schéma **adapté à certains cas particuliers**, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose 1 an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie).
Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les **rappels** systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés **que dans des situations particulières** (voir risques professionnels et recommandations particulières).
Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins par une seule injection, les vaccins combinés hexavalents contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peuvent être utilisés. Il est alors recommandé l'utilisation du **calendrier suivant** :

Âge	Vaccin	Valences
Deux mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche a¢, Polio, infections à Haemophilus influenzae b, **Hépatite B**
Trois mois	Vaccin pentavalent a¢[a]	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche a¢, Polio, infections à Haemophilus influenzae b
Quatre mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche a¢, Polio, infections à Haemophilus influenzae b, **Hépatite B**
Seize à dix-huit mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche a¢, Polio, infections à Haemophilus influenzae b, **Hépatite B**

a. a¢ = acellulaire

2.3 VACCINATION CONTRE *LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE*

L'augmentation de la couverture vaccinale, depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons (en 1983), a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et donc d'une **diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage**. Ce fait, ajouté aux taux actuels de couverture vaccinale voisins de 85 %, a conduit à la situation d'aujourd'hui, dans laquelle un certain **nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés** contre la rougeole, n'ayant ni rencontré le virus sauvage ni été vaccinés entraînant un risque de survenue d'épidémies de rougeole.
L'augmentation de la couverture vaccinale des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95 %), l'administration d'une seconde dose plus tôt et la vaccination des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes) dont le nombre s'est accru ces dernières années devraient permettre à terme d'interrompre la transmission des trois maladies.

— **Tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.**
  La **première dose** est recommandée à l'âge de **12 mois** et la **seconde entre 13 et 24 mois** (respecter un délai d'au moins 1 mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séro-converti, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première vaccination. La seconde dose peut être administrée plus tard si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année.
— Les enfants peuvent être vaccinés par un vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois (recommandé en cas d'entrée en collectivité), dans ce cas, la deuxième dose entre 12 et 15 mois est recommandée et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé avant 12 mois, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace contre les oreillons.
— Les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (soit entre 24 mois et 13 ans en 2005)

devraient avoir reçu deux doses de vaccin trivalent.

— Les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant (il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005), devraient avoir reçu une dose de vaccin trivalent. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Chez les **femmes nées avant 1980** (de plus de 25 ans en 2005) **non vaccinées**, la ***vaccination contre la rubéole*** est recommandée, par exemple lors d'une consultation de contraception ou prénuptiale ; la **sérologie préalable et post-vaccinale n'est pas utile**. Cependant, si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il est nécessaire de s'assurer de l'**absence** d'une **grossesse** débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un **risque** tératogène **théorique**.
Chez les femmes enceintes, si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence ***avant la sortie de la maternité*** (ce peut être par les sages-femmes), ou à défaut au plus tôt après la sortie.

2.4 VACCINATION CONTRE LA TUBERCULOSE

B.3 Risques professionnels

En milieu professionnel, le risque d'exposition est évalué par le médecin du travail.

3.1 VACCINATIONS OBLIGATOIRES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ
3.1.a Personnels visés par l'article L.3111-4. du Code de la santé publique (ancien article L.10), **loi du 18 janvier 1991**, arrêté du 15 mars 199112, arrêté du 23 août 199113

Diphtérie
rappel tous les 10 ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine.
Tétanos-polio
rappel tous les 10 ans.
Hépatite B
trois injections (schéma 0-1-6). Si la primovaccination a été pratiquée avant l'âge de 25 ans, il n'y a **pas lieu de faire de rappel**. Si la primovaccination a été effectuée après l'âge de 25 ans, et que l'on ne dispose pas de résultats d'un dosage même ancien des **anticorps anti-HBs** montrant une valeur supérieure à 10 mUI/ml, le rappel à 5 ans doit être effectué, suivi d'un contrôle sérologique un à deux mois plus tard. Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur au **seuil considéré comme protecteur (en pratique 10 mUI/ml)**, aucun autre rappel n'est à prévoir. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur au seuil, le médecin du travail procédera à l'évaluation de l'opportunité de doses additionnelles, sans excéder un nombre de 6 injections au total (y compris les 3 injections de la première série vaccina-



le). Cette stratégie de **contrôle de l'immunité chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans est aussi applicable aux personnes à haut risque d'exposition** (cf. recommandations particulières : 4.5. - i et j).

Typhoïde

Une injection puis revaccination tous les trois ans pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale

3.1.b Personnels des établissements de santé et autres visés par le décret d'application de l'article L. 3112-1 du Code de la santé publique

Tuberculose

3.2 VACCINATIONS RECOMMANDÉES

3.2.a *Grippe*

professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque (cf 4.3), personnel naviguant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides). [On est passé en 2006 de la recommandation à l'**obligation** pour les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque]

3.2.b Coqueluche

3.2.c *Varicelle*

les personnes **sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse)** et dont la **sérologie** est **négative** qui exercent les **professions suivantes** : professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment), professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les **services accueillant des sujets à risque de varicelle grave** (immuno-déprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatologie, maladies infectieuses).

3.2.d *Rougeole*

les personnes de **plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse)** et dont la **sérologie** est **négative**, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les **services accueillant des sujets à risque de rougeole grave** doivent recevoir une dose de vaccin trivalent.

3.2.e *Hépatite A*

sujets exposés professionnellement à un **risque de contamination** : personnels de crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

3.2.f Leptospirose

3.2.g *Rage*

services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible

de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs.

B.4 Recommandations particulières

4.1 VACCINATION CONTRE LA DIPHTERIE

4.2 VACCINATION CONTRE LA *FIÈVRE JAUNE*

Chez les voyageurs et en particulier chez les résidents en zone d'endémie, à partir de l'âge de 6 mois. La vaccination ne doit pas être effectuée chez la femme enceinte. Cependant, en cas de circonstances particulières (impossibilité de report d'un voyage dans une zone d'endémie) le bénéfice de la vaccination devra être évalué en fonction du risque par le médecin vaccinateur. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en Guyane.

4.3 VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

- personnes âgées de **65 ans et plus** ;
- personnes atteintes d'une des **pathologies suivantes** : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaires et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ; diabètes insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime ; déficit immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être faite par l'équipe qui suit le patient) ;
- personnes **séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour**, quel que soit leur âge ;
- **enfants et adolescents** (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un **traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique** (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

4.4 VACCINATION CONTRE L'*HÉPATITE A*

Adultes non immunisés et enfants au-dessus de l'âge de 1 an voyageant en **zone d'endémie**, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la **jeunesse handicapés** et les personnes exposées à des risques particuliers, patients **infectés chroniques par le virus de l'hépatite B** ou porteurs d'une **maladie chronique du foie, homosexuels masculins**.

4.5 VACCINATION CONTRE L'*HÉPATITE B*

a. nouveau-nés de **mère porteuse de l'antigène HBs** ;
b. enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la **jeunesse handicapées** ;
c. enfants et adultes accueillis dans les **institutions psychiatriques** ;



d. enfants d'âge **préscolaire** accueillis en **collectivité** ;
e. personnes ayant des relations sexuelles avec des **partenaires multiples** ;
f. toxicomanes utilisant des **drogues parentérales** ;
g. **voyageurs** dans les **pays de moyenne ou de forte endémie** (essentiellement l'Afrique sub-saharienne, l'Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du nord de l'Amérique du sud) : le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activités et d'éventuels risques iatrogènes ;
h. personnes **amenées à résider** en zones de moyenne ou de forte endémie ;
i. personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en **contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques**, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets), [à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs…] ;
j. **patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives** (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ;
k. **entourage d'un sujet infecté** par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant **sous le même toit**) ;
l. **partenaires sexuels d'un sujet infecté** par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (voir risques professionnels, 3.1.a) est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non réponse à la vaccination.
La **recommandation de suppression des rappels systématiques ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés** chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge.

4.6-9 VACCINATIONS CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE DE SEROGROUPE C, LES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE, CONTRE LA TYPHOIDE, LA COQUELUCHE

4.10 VACCINATION CONTRE LA *VARICELLE* pour les personnes **sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse)** et dont la **sérologie est négative**, lors des situations suivantes : personnes en **contact étroit avec des personnes immunodéprimées** (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours), **adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle** (dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption).

4.11 VACCINATION CONTRE L'*ENCÉPHALITE À TIQUES*
Le comité technique des vaccinations dans sa séance du 29 janvier 2004 a estimé au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle de ce vaccin pour certaines zones françaises. La prescription de ce vaccin devra être posée au cas par cas.

4.12 VACCINATION CONTRE LA *RAGE* pour les personnes régulièrement exposées au virus



de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (**chiroptérologues**).

B.5 Recommandations vaccinales aux voyageurs

Des recommandations sanitaires pour les voyageurs sont élaborées par le Comité des maladies d'importation et des maladies liées au voyage, comité permanent (Arrêté du 25 septembre 2002) du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Le programme de vaccination à réaliser doit être adapté à l'âge et au statut vaccinal du voyageur, à la situation sanitaire du pays visité, aux conditions et à la durée du séjour.
Outre la mise à jour des vaccinations inscrites au calendrier vaccinal (diphtérie, tétanos, poliomyélite) et de celles qui figurent dans la rubrique « recommandations particulières » (fièvre jaune, hépatite A, hépatite B, typhoïde), d'autres vaccinations peuvent être indiquées pour certains voyageurs (encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, méningite à méningocoques A, C, Y, W135, rage).
Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, qui sont publiées chaque année dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire et qui peuvent être consultées sur le site Internet du ministère : www.sante.gouv.fr et de l'Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr

Annexe C

Récapitulatif : diagnostic, prévention, traitement

	Diagnotic		Prévention		Traitement antiviral
	direct	indirect	vaccin	immunoglobulines	
HSV	+	# O	O	O	aciclovir
VZV	+	(+)	+ (vivant)	+ (spéciales)	aciclovir
CMV	+	(+)	O	(+)	ganciclovir, foscarnet, cidofovir
EBV	# O	+	O	O	non
Adénovirus	+	# O	O	O	cidofovir
Papillomavirus	+ [PCR]	O	O (en essai)	O	cidofovir (?)
Parvovirus	+	+	O	O	O
v. Variole	+	O	+ (=vaccine, vivant)	+ (spéciales)	cidofovir
Poliovirus	+	±	+ (inactivé et vivant)		O
Coxsackie- & Echovirus	+	O	O	O	O
Rhinovirus	(+)	O	(+)	O	O
Rotavirus	+	O	(en essai)	O	O
Astro- & Calicivirus	+	O	O	O	O
v. Influenza (grippe)	+	# O	+ (inactivé)	O	inhibiteur de neuraminidase, rimantadine
v. Para-influenza	+	O	O	O	O
v. Oreillons	+	+	+ (vivant)	abandonnées	O
v. Rougeole	# O	+	+ (vivant)	+	O

	Diagnotic		**Prévention**		**Traitement antiviral**
v. RS	+	O	O	+ (ac monoclonal)	O
v. Rage	+	O	+ (inactivé)	+ (spéciales)	O
v. Rubéole	O	+	+ (vivant)	O	O
v. Fièvre jaune	+	+	+ (vivant)	O	O
v. Dengue	+	+	O	O	O
v. Ebola	+	+	O	± (spéciales)	ribavirine
v. Hantaan	+	+	O	O	ribavirine (?)
HAV	O	+	+ (inactivé)	+	O
HBV	+	+	+ (inactivé	+ (spéciales)	IFN, 3TC / adéfovir
HCV	+	+	O	O	IFN+ribavirine
HDV	+	+	+ (=vaccin anti-HBV)	O	IFN
HEV	(+)	+	O	O	O
HIV	+	+	O	O	inhibiteurs de transcriptase inverse, de protéase, de fusion, d'intégrase
HTLV	(+)	+	O	O	O
ATNC	(+)	O	O	O	O

Annexe D

Aide-mémoire de chimiothérapie antivirale

Henri AGUT, Jean-Marie HURAUX, Vincent CALVEZ, Anne-Marie FILLET,
Anne-Geneviève MARCELIN, Vincent THIBAULT,
Agnès GAUTHERET-DEJEAN, Claire DEBACK

Abacavir [Ziagen®] : PO, cp à 300 mg

En association dans le traitement de l'infection à VIH
600 mg/24h en 2 prises ou en 1 prise
Effets indésirables : allergie majeure avec risque vital en cas de reprise du traitement

Aciclovir [Zovirax®] : PO, cp à 200 mg et à 800 mg ; IV, perf.

Poussée d'herpès génital (HG) :

— 5 cp/24h x 10 j pour HG primaire
— 5 cp/24h x 5 j pour HG récurrent

Prévention de l'herpès simplex chez l'immunodéprimé Ad / Enfant > 2 ans : 4 cp/24h
Prévention de l'herpès simplex hautement récidivant chez l'immunocompétent : 4 cp/24h x 6 j à 9 mois
Infections graves à HSV ou VZV (perf. IV sur 1h) : 3 perf./24h de 10 mg/kg x 1 à 2 sem.

— Dose d'attaque de 15 mg/kg dans les formes les plus graves ?

Varicelle, zona chez l'immunocompétent : cp à 800 mg, 4 g/24h Ad.
Tolérance bonne, rares effets indésirables : rénaux, neuropsychiques

Adéfovir [PMEA] : PO, cp à 10 mg

Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B
10 mg/24h
Bonne tolérance, rares effets indésirables digestifs, quelques augmentations de créatinémie
Ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale

Amprenavir (Agenerase®) : PO, caps à 150 mg ou Fos amprénavir (TELZIR®) cp à 700 mg

Antiprotéase, en association dans le traitement de l'infection à VIH
1200mg/24h associé à ritonavir à faible dose (200mg/24h), en 2 prises
ou 1400 mg/24h (sous forme TELZIR) en 2 prises avec à ritonavir à faible dose (200mg/



24h)
Effets indésirables : nausées, diarrhées, toxicité cutanée, nombreuses interactions médicamenteuses

Atazanavir (Reyataz®) : PO, gélules à 150 et 200 mg

Antiprotéase, en association dans le traitement de l'infection à VIH
300 mg /24h en 1 prise en association avec ritonavir (100 mg)
Effets indésirables : ictère à bilirubine libre, nombreuses interactions médicamenteuses

Cidofovir [Vistide®, HPMPC, CDV] : IV, perfusion d'1 heure

Infections à CMV (rétinites), actuellement à l'essai dans les infections à papillomavirus.
5 mg/kg 1 fois par semaine en association avec le probénécide et une bonne hydratation
Effets indésirables : insuffisance rénale.

Didanosine [Videx®, DDI] : PO

gel à 250 à 400 mg en 1 prise à jeun
En association dans le traitement de l'infection à VIH
Effets indésirables : pancréatite (cas mortels), troubles gastro-intestinaux, neuropathies périphériques
Contre-indiqué en association avec la stavudine ; 250 mg par jour si association au ténofovir
Contre-indiqué si ATCD de pancréatite, de neuropathie, si traitement à la rifampicine.

Efavirenz [Sustiva®] : PO, gel. à 600 mg

En association dans le traitement de l'infection à VIH
600 mg/24h en 1 prise
Effets indésirables : rashs cutanés, troubles neuropsychiques

Enfuvirtide (T20, Fuzeon®, peptide de 36 acides aminés)

En association dans le traitement de l'infection à VIH
90 mg X 2/24h en injection S.C.
Effets indésirables : nodules au point d'injection

Famciclovir [Oravir®] : PO, cp à 500 mg

Transformé en penciclovir lors du passage dans le foie
Traitement des infections à HSV et VZV
500 mg x 3/24h pendant 7 jours dans le traitement du zona

Foscarnet [Foscavir®, PFA] IV, perf

Rétinite à CMV du SIDA :

- Traitement d'attaque : 180 mg/kg/24h en 3 perf. IV x 2-3 sem.
- Traitement d'entretien : 90-120 mg/kg/24h en 1 perf. IV.

Infections à HSV résistant à l'aciclovir : 80 à 120 mg/kg/24h en 2 à 3 perf. IV x 2-3 sem. (ou jusqu'à cicatrisation)
Adapter les doses à la fonction rénale.
Hydratation ++ (2,5 l/24h NaCl 0,9 % IV)
Effets indésirables : troubles de la fonction rénale, anémie, modification du bilan phosphocalcique.

Ganciclovir [Cymevan®, DHPG, GCV] : IV, perf.

Infections graves à CMV des immunodéprimés (cas général) :

- Attaque : 5 mg/kg x 2 perf/24h x 2-3 sem.

— Entretien : 6 mg/kg x 1 perf/24h x 5 j/7 ou 5 mg/kg x 1 perf/24h à vie chez les sidéens en cas de rétinite.

Prévention des infections graves à CMV chez les transplantés de moelle avec virémie à CMV ou lavage broncho-alvéolaire positif pour le CMV :

— Attaque (QS) si prise de greffe confirmée et polynucléaires neutrophiles > 500/mm3
— Entretien (QS) x 2 sem. jusqu'à J100 ou J120

Contre-indiqué si polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3, plaquettes < 25.000/mm^3, hb < 8g / L
Effets indésirables : hématologiques, neuropsychiques et sur la fertilité masculine
Arrêter l'AZT pour le traitement d'attaque (2-3 sem.)
Risque de résistance croisée avec l'aciclovir (de structure chimique proche)

Ganciclovir oral [Cymevan®, DHPG, GCV] : PO, gel. à 250 et 500 mg

1000 mg x 3/24h en traitement d'entretien (si GCV voie IV impossible)
Voir valganciclovir qui a une bien meilleure biodisponibilité orale.

Indinavir [Crixivan®, IDV] : PO, gel. à 200 et 400 mg

En association dans le traitement de l'infection à VIH
400 mg à 600 mg 2 fois par jour en association avec du ritonavir (100 mg x 2)
Effets secondaires : hyperbilirubinémies, lithiases urinaires, céphalées, vertiges, xérose, augmentation des transaminases

Interféron alpha [Introna®, Roféron®, Viraféron®, Viraféronpeg®, Pegasys®, IFN] : SC

Interférons classiques :

- Alpha 2a : Roféron®
- Alpha 2b : Viraféron®, Introna®
  - Hépatite chronique B : 5 à 10MUI SC x3/sem. ou 2,5 à 5 MUI/m^2 SC x 3/sem. Pendant 4 à 6 mois
  - Hépatite chronique C : 3 MUI SC x 3/sem. pendant 6 à 12 mois selon le génotype et en association avec la ribavirine.

Interférons pégylés

- Alpha 2a : Pegasys®
- Alpha 2b : ViraféronPeg®
  - Hépatite chronique B : la forme pégylée n'a pas d'AMM pour le moment dans cette indication.
  - Hépatite C chronique : 180µg/sem. (2a) ou 1,5 µg/kg (2b) pendant 6 à 12 mois selon le génotype et en association avec la ribavirine.

Effets indésirables très fréquents : syndrome pseudogrippal (fatigue, fièvre, frissons), dépression, asthénie, leucopénie…
Ne pas administrer durant la grossesse.

Lamivudine [3TC] : PO, cp à 150 mg [Epivir®]

150 mg x 2 ou 300 mg en 1 prise
En association dans le traitement de l'infection à VIH (existe sous forme combinée unique

- Combivir® [3TC + AZT] et Trizivir® [3TC + AZT + abacavir] 300 mg/24h en

2 prises

Hépatite chronique B : **PO, cp à 100 mg [Zeffix®] ou solution buvable à 5 mg/ml**
100 mg/24h
Effets indésirables exceptionnels

Lopinavir [association avec ritonavir, Kaletra®] : PO, caps à 133 mg lopinavir/33 mg de ritonavir
En association dans le traitement de l'infection à VIH
800/200 mg/24h en 2 prises
Effets indésirables : nausées, augmentation des triglycérides, nombreuses interactions médicamenteuses

Nelfinavir [Viracept®] : PO, cp à 250 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH
2500 mg/24h en 2 prises
Effets indésirables : nausées, diarrhée, réactions cutanées, très nombreuses interactions médicamenteuses

Nevirapine [Viramune®] : PO, cp à 200 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH
400 mg/24h en 1 ou 2 prises
Effets indésirables : rashs cutanés, interactions médicamenteuses

Oseltamivir [Tamiflu®] : gel. à 75 mg
Traitement de la grippe A et B
150 mg/24h en 2 prises pendant 5 jours
Effets indésirables : nausées, vomissements, insomnies, vertiges

Ribavirine : PO, gel. à 200 mg [Rebetol®] ou [Copegus®]
Hépatite chronique C (en association avec interféron alpha)

- Copégus® : 800 à 1200 mg/24h en 2 prises selon le poids et le génotype
- Rébétol® : <65kg : 800 mg ; 65-85 kg : 1000 mg ; >85kg : 1200 mg/24h en 2 prises

Effets indésirables très fréquents : anémie (concentration dans les globules rouges), un suivi rigoureux de la numération est indispensable en début de traitement.
Ne pas administrer durant la grossesse ; une contraception efficace (même s'il s'agit du partenaire masculin qui est traité) doit être assurée durant la prise du traitement et pendant 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Ritonavir [Norvir®] : PO, caps à 100 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH
1200 mg/24h en 2 prises, ou mini dose : 200 mg/24h en 2 prises pour augmenter la biodisponibilité d'un autre inhibiteur de protéase
Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux, paresthésies, neuropathie, érythème et prurit, augmentation des triglycérides, très nombreuses interactions médicamenteuses

Saquinavir : PO gel. HGC à 200mg [Invirase®]
En association dans le traitement de l'infection à VIH
Faible biodisponibilité, associé en général à ritonavir en mini dose pour augmenter la biodisponibilité : 1600 mg saquinavir + 200 mg ritonavir /24h

Stavudine [Zerit®, D4T] : PO, gel. à 15, 20, 30, 40 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH

— Adulte = 60 kg : 40 mg X 2 prises/24h
— Adulte < 60 kg : 30 mg X 2 prises/24h

Effets indésirables : neuropathie périphérique, atteinte hépatique, lipoatrophie très fréquente
Association contre-indiquée avec AZT (interaction majeure)

Ténofovir [PMPA, Viread®] : PO, cp à 300 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH
300 mg/24h en 1 prise à un repas
Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs de protéase, troubles de la fonction rénale

Tipranavir : PO, capsules à 250 mg
Antiprotéase, en association dans le traitement de l'infection à VIH
1000 mg /24h en 2 prises en association avec ritonavir 200 mg/24h
Effets secondaires : cytolyse hépatique, très nombreuses interactions médicamenteuses

Valaciclovir [Zelitrex®] : ester de valine et d'aciclovir, PO, cp à 500 mg
500 mg x 2/24h pendant 10 jours pour l'infection génitale à HSV
1000 mg x 3/24h pendant 7 jours pour le zona
2000 mg x 4/24h pendant 90 jours pour la prévention de l'infection à CMV chez les transplantés

Valganciclovir [Rovalcyte®, Val-GCV] : PO, cp à 450 mg
Traitement et prévention des infections à CMV
Attaque : 1800 mg/24h en deux prises
Entretien/Prévention : 900 mg/24h
Effets secondaires identiques à celui du ganciclovir (le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir)

Zalcitabine [Hivid®, DDC] : PO
En association dans le traitement de l'infection à VIH
2,25 mg/24h en 3 prises
Effets indésirables : neuropathie périphérique (généralement régressive si interruption précoce) rarement pancréatite, ulcérations buccales

Zanamivir [Relenza®] : poudre à inhaler
Grippe A et B en traitement curatif.
2 inhalations (5 mg x 2) 2 fois par jour soit 20 mg/24h pendant 5 jours

Zidovudine [Retrovir®, AZT] : PO, gel. à 100 et 250 mg, cp à 300 mg
En association dans le traitement de l'infection à VIH (voir formes combinées à la lamivudine)
500 à 600 mg/24h en 2 prises, contre-indiquée avec stavudine
Effets indésirables : anémie, neutropénie, troubles digestifs et neurologiques plus rares avec les posologies actuelles


faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Annexe E

Les examens virologiques en pratique médicale

But : le diagnostic des infections virales, le suivi du traitement, le contrôle de la prévention.

E.1 Diagnostic des infections virales

E.1.1 Deux approches

Revoir l'illustration II-8 (voir page 83) « Les 4 points du diagnostic virologique médical ».
Le diagnostic virologique repose, comme le diagnostic bactériologique, sur deux approches : le diagnostic direct, décelant dans les produits biologiques la présence du virus ou de ses composants, antigènes ou génomes viraux, et le diagnostic indirect, décelant l'apparition dans le sang d'une réponse immunitaire sous forme d'anticorps spécifiques du virus. Ces deux approches ne s'excluent pas et sont parfois complémentaires.
Indiquons d'emblée que recherche d'antigènes et recherche d'anticorps utilisent des réactions antigène-anticorps au mécanisme identique, la différence venant de l'origine des composants de la réaction. Dans le diagnostic direct, on recherche, à l'aide d'anticorps antiviraux de référence connus (souvent monoclonaux), contenus dans la trousse de réactifs (kit), la présence éventuelle dans les produits biologiques d'antigènes viraux correspondants. En revanche, dans le diagnostic indirect, on recherche, à l'aide d'antigènes viraux de référence connus, contenus dans la trousse de réactifs, la présence éventuelle dans le sang d'anticorps anti-viraux correspondants.

E.1.2 Diagnostic direct

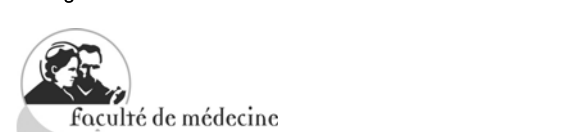
Diverses techniques sont utillisables. Certaines illustrations correspondantes peuvent être vues en consultant à la bibliothèque de la faculté le « Traité de virologie médicale » EMSTEM - Deboeck 2003.

E.1.2.1 Microscopie électronique

Elle recherche des particules virales ; elles ne sont décelables qu'en concentration suffisante dans les prélèvements examinés (10^6 par mL), seuil rarement atteint en dehors des diarrhées virales ou des liquides de vésicules.

E.1.2.2 Recherche de virus infectieux après inoculation de culture cellulaire *in vitro*

C'est une technique classique qui amplifie (multiplie) les virus (comme les cultures en bouillon ou sur gélose amplifient les bactéries) ; on parle aussi d'isolement du virus en culture cellulaire. La multiplication virale qui suppose plusieurs cycles de réplication (comme l'apparition des colonies bactériennes) demande quelques jours, voire quelques semaines. Tous les virus ne se multiplient pas en culture de cellules *in vitro* et il n'existe pas un type de culture polyvalent, de sorte que pour ratisser au plus large, le laboratoire doit recourir à plusieurs types de cultures.
Dans les cas les plus évidents, la multiplication virale se traduit par un effet cytopathique ou ECP. C'est le témoin visible en microscopie optique de la multiplication lytique du virus. Les cellules en cultures *in vitro* (qui sur le support de verre ou de plastique, apparaissent normalement plates, confluentes, peu réfringentes) s'arrondissent, deviennent réfringentes et se détachent du support dans le milieu de culture ; certains virus induisent l'apparition de syncytiums par fusion de la membrane cytoplasmique de cellules voisines, de proche en proche.



Exemples d'effets cytopathiques (ECP) viraux

1/ Cultures non inoculées, de cellules humaines, épithéliales en A, fibroblastiques en B. 2/ HSV: "grappe" de cellules rondes; par coloration à l'hémalun-éosine (HE) noyau "ballonisé", avec margination de la chromatine en mottes sur la membrane nucléaire (m.n.), disparition du nucléole (ncl), vaste inclusion (incl) éosinophile, homogène. 3/ VZV: ECP plus tardif, fait en culture de fibroblastes de plages d'aspect "sale". 4/ CMV: ECP en fibroblastes seuls, par foyers de grosses cellules en "banc de poissons". HE: "cytomégalie" du fait d'un énorme noyau siège d'une vaste inclusion basophile; quelques inclusions cytoplasmiques éosinophiles (A). Cet ECP demandant qlq jours à un mois, on cherche plus tôt par immunoperoxydase la synthèse d'antigène viral très précoce dans le noyau (B). 5/ Adénovirus : le cytoplasme rétracté sur un gros noyau donne des trous dans la nappe cellulaire (aspect en "dentelle"). HE: inclusion basophile au centre du noyau, entourée d'une zone claire; conservation du nucléole. 6/ Entérovirus: pour ceux donnant un ECP, ce sont dans toute la nappe cellulaire de petites cellules irrégulièrement arrondies ou parfois étoilées. HE: inclusion dans le cytoplasme, éosinophile, refoulant le noyau. 7/ RSV: les syncytiums apparaissent comme des plages homogènes, et se détachent ensuite en une boule réfringente. HE: l'effacement des limites intercellulaires donne le syncytium, où des inclusions sont visibles, au sein de vacuoles cytoplasmiques. - Le délai d'apparition de l'ECP en culture de cellules après leur inoculation par le produit pathologique est souvent trop long pour prise de décision médicale en temps utile, d'où l'intérêt du "diagnostic rapide", directement sur ce produit, par immuno-cytodiagnostic ou PCR, selon les cas .

JM Huraux

La coloration de la culture cellulaire (par exemple à l'hémalun-éosine) permet, dans certains cas,



de voir des inclusions de matériel anormal. L'aspect de l'ECP est plus ou moins évocateur d'un virus ou d'une famille virale. Généralement, les virus à ARN, à multiplication cytoplasmique, donnent des inclusions cytoplasmiques, tandis que les virus à ADN, qui s'assemblent dans le noyau, donnent des inclusions nucléaires.
Lorsque l'ECP est tardif ou lorsqu'il est absent, on peut être conduit à rechercher dans des cultures apparemment normales de l'antigène viral (immuno-cytodiagnostic) ou des génomes viraux.
L'isolement en culture de cellules *in vitro* est parfois fastidieux, mais il garde l'avantage de produire des virus infectants, utiles pour certaines caractérisations ultérieures comme la capacité de multiplication, la détermination de la concentration inhibitrice d'un antiviral

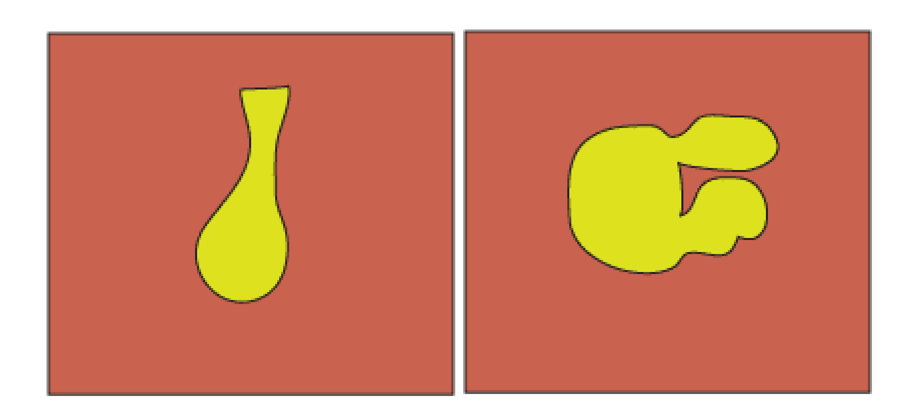
E.1.2.3 Détection rapide d'antigène viral directement dans les produits biologiques

Ce diagnostic direct pratiqué à l'aide d'anticorps antiviraux (souvent monoclonaux) est très largement utilisé car c'est une **technique rapide**, évitant les aléas de la culture cellulaire *in vitro*, pouvant s'appliquer à des virus impossibles à cultiver.

- C'est, sur un **prélèvement cellulaire** (sécrétions muqueuses, frottis de lésion, sang ou biopsie), un **immuno-cytodiagnostic**.

Immunocytodiagnostic viral

C'est, au sein de cellules infectées, le marquage d'antigène viral par un anticorps (généralement monoclonal) conjugué à la fluorescéine ou à la peroxydase. Il porte sur un prélèvement riche en cellules -tissu, sécrétions- qui ont été fixées sur lame et perméabilisées à l'anticorps par l'acétone.



Cellules respiratoire ciliée infectée au cours d'une bronchiolite à RSV

Polynucléaire chargé d'antigène viral au cours d'une virémie à CMV

Il consiste en la recherche de matériel viral dans le cytoplasme ou le noyau (correspondant éventuellement à des inclusions), cela en immunofluorescence ou immunoperoxydase (anticorps antiviraux conjugués à un fluorochromes ou à une enzyme catalysant une réaction colorée).



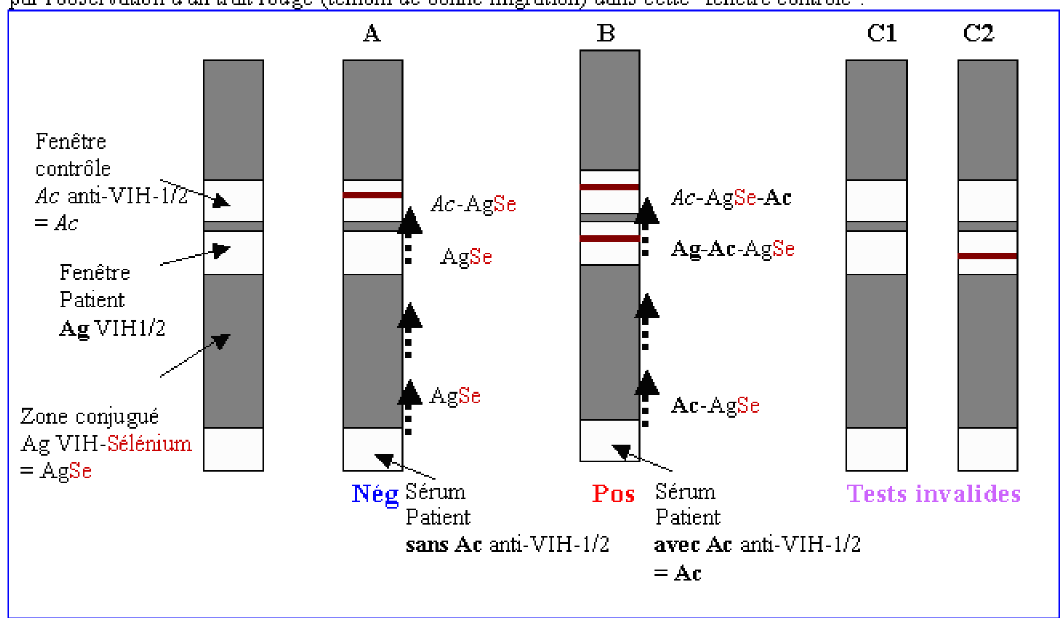
- C'est, ailleurs, la **détection d'antigènes solubles** (indépendants de tout support cellulaire) dans les **produits pathologiques liquides ou extraits liquides**, selon plusieurs techniques :
  - — technique **ELISA** où la réaction antigène-anticorps implique une adsorption de réactifs sur le font d'un puits en plastique, puis une réaction enzymatique colorée dans le liquide du puits (***E**nzyme-**L**inked **I**mmuno **S**orbent **A**ssay*),
  - — immunodiffusion sur **bandelette** de papier,



Recherche d'anticorps anti-VIH par test sur bandelette (Determine Ac HIV)

Principe :Test immunologique qualitatif pour la détection des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 dans le sérum, plasma ou sang total. Ce test unitaire simple/rapide est utilisé dans le cadre des urgences et des accidents d'exposition au sang, ou dans les laboratoires d'hôpitaux isolés dans les pays du Sud.
Le sérum à tester, déposé au pied de la bandelette, migre d'abord dans la "zone conjugué" où se trouve, **mobilisable**, un antigène VIH lié à du sélénium (AgSe). Le sélénium apporte la couleur rouge.

A/ En l'absence d'anticorps anti-VIH, le sérum entraîne l'AgSe tel quel dans sa migration, cela jusqu'à la "fenêtre contrôle", où ont été **fixés** des anticorps anti-VIH (*Ac*) (*Ac* en italiques). Un complexe *Ac*-AgSe s'y forme alors, révélé par une réaction colorée impliquant le sélénium et donnant un trait rouge (témoin de validation de la migration).
B/ Pour un patient VIH séropositif, les anticorps anti-VIH du sérum (**Ac**) (**Ac** en gras) se lient dans la "zone conjugué" à l'AgSe (**Ac**-AgSe). La migration du sérum emporte ce complexe dans la "fenêtre patient" où sont **fixés** des antigènes VIH-1 et VIH-2 (**Ag**) (**Ag** en gras); ces **Ag** captent les anticorps anti-VIH du patient liés à l'AgSe, donnant un complexe **Ag**-**Ac**-AgSe, révélé par une réaction colorée sous forme d'un trait rouge dans la "fenêtre patient". La migration du sérum se poursuit jusqu'à la "fenêtre contrôle" où sont captés comme vu en A des AgSe restés libres, permettant la validation de la technique par l'observation d'un trait rouge (témoin de bonne migration) dans cette "fenêtre contrôle".



Manipulation (heureusement plus simple que les explications ci-dessus !) : 1/ Déposer 1 goutte d'échantillon au niveau de la zone de dépôt de l'échantillon. 2/ Attendre 15 minutes. 3/ Lire le résultat :

- Vérifier que le trait rouge apparaît bien dans la "fenêtre contrôle", afin d'assurer la validité du test. Si aucun trait rouge n'apparaît dans la "fenêtre contrôle", le **test n'est pas valide** (configurations **C1 ou C2**).
- Si les anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 sont **présents** dans l'échantillon (configuration B), un trait rouge apparaît dans la "fenêtre patient" **(2 traits rouge)**.
- Si les anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 sont **absents** dans l'échantillon (configuration A), le conjugué traverse la fenêtre patient **sans former de ligne rouge (1 trait rouge).**

Interprétation. Le Determine est un **bon test de dépistage**. Tout résultat positif est à **confirmer**, idéalement par un Western blot, souvent impraticable dans les pays démunis, et donc alors par un autre test unitaire simple/rapide. Il a de **faux positifs**, chez les personnes impaludées, et de **faux négatifs** en cas d'HIV de groupe O. Surtout il comporte, avant la séroconversion, une "fenêtre", durant laquelle il n'est pas encore positif de sorte, qu'une fois encore, **les renseignements cliniques sont indispensables à toute interprétation**.

— immunofiltration (« **savonnette** »),
— **test au latex** où une suspension de particules de latex enrobées d'anticorps antiviraux est



mélangé à un extrait liquide de produits biologiques ; les particules de latex vont se trouver agglutinées par l'intermédiaire de l'antigène viral correspondant, et à l'œil nu, la suspension de particules de latex, d'homogène et laiteuse, va devenir granuleuse.

E.1.2.4 Détection des génomes viraux directement dans les produits biologiques

Comme l'approche précédente, elle est applicable *a priori* à tous les virus, notamment à des virus difficiles ou impossibles à isoler. Elle repose sur l'hybridation par une sonde nucléique spécifique (complémentaires d'un segment d'acide nucléique viral connu) avec les acides nucléiques du virus correspondant éventuellement présents dans le produit biologique.
Cette réaction d'hybridation peut se faire directement sur les produits biologiques ou après amplification *in vitro* de la séquence nucléique virale, c'est-à-dire par **réaction de polymérisation en chaîne ou PCR**. La PCR (dont il existe diverses variantes) a révolutionné le diagnostic virologique en raison de sa sensibilité, de sa spécificité, de son automatisation.

PCR

La PCR (*polymerase chain reaction*) amplifie considérablement le nombre de copies d'une séquence d'ADN spécifique (amplicon) par une répétition de cycles thermiques faisant intervenir une paire d'amorces sens et anti-sens et une ADN polymérase résistant à haute température. La PCR en temps réel étudie la cinétique de la réaction grâce à une sonde émettant une fluorescence lors de l'amplification de l'amplicon (le fluorochrome est écarté d'un "extincteur" par l'ADN polymérase). De la cinétique (c'est à dire du 1er cycle donnant une fluorescence) on déduit la quantité d'amplicons (copies) présents au départ dans le prélèvement.

Déshybridation initiale des brins d'ADN 95°C

Amorces

ADN polymérase

Appariement des amorces 56 - 64°C

Déshybridation des brins d'ADN 95°C

Les variations de température sont obtenues dans un **thermocycleur**

Synthèse/élongation 72°C

PCR en temps réel

Fluorochrome (*reporter*)

Extincteur (*quencher*)

L'ADN polymérase a aussi une activité exonucléase sur la sonde

Pour émettre, le fluorochrome doit être éloigné de l'extincteur

Fluorescence (mesurée en continu)

Plus il y a de copies dans l'échantillon, plus tôt elle apparaît.

7.10^6
7.10^5
7.10^4
7.10^3
7.10^2
7
7.10
≤0.7

0 5 20 25 30 35 40 45 n° du cycle

Ici la fluorescence est décelable dès le 20e cycle pour l'échantillon à 7.10^6 copies, au 33e cycle pour celui à 70 copies, au 37e pour celui à 7 copies.
Pour "0.7 copies" ou aucune, pas de fluorescence au terme de 40-45 cycles (nombre habituel de cycles pour une PCR).

JM Huraux nov 2006

Elle a cependant quelques inconvénients : sa sensibilité extrême expose au risque de contamination



d'un échantillon à l'autre entre malades différents, tandis que sa spécificité expose au risque de méconnaître les variantes génétiques d'un virus.
Avec la technique des **biopuces**, on peut rechercher par hybridation les génomes d'une grande diversité de virus, en utilisant un support microscopique sur lequel ont été fixées des sondes correspondant à tous les virus (ou bactéries) éventuellement impliqués dans un syndrome clinique donné : biopuces pour infections respiratoires, neuroméningées, néonatales, fièvres hémorragiques, alerte au bioterrorisme. Il s'agit là d'une technique encore expérimentale, présentant actuellement un déficit de sensibilité par rapport aux techniques recherchant spécifiquement un agent infectieux.

E.1.3 Diagnostic indirect

Il s'agit ici de caractériser les anticorps éventuellement présents dans le sérum du sujet, anticorps spécifiques du virus ou des virus que l'on estime impliqué(s) dans le syndrome clinique

E.1.3.1 Différentes techniques

Citons, sans prétendre à l'exhaustivité :

— la réaction de **neutralisation** ; c'est une réaction de référence car les anticorps neutralisants sont parmi les plus spécifiques (pas ou peu de réactions croisées entre les espèces d'une même famille virale) et ils ont de plus une signification de protection. Cependant, il s'agit là d'une réaction fastidieuse puisqu'elle se pratique **en culture de cellules *in vitro*** ;

Titrage des anticorps neutralisants dans un sérum

1/10 1/20 1/40 1/80 1/160 1/320 1/640

Dilution du sérum

Y ac neutralisant = dirigé contre la surface virale et inhibant l'infection

Adjonction du virus

Incubation du mélange virus + dilutions du sérum

Inoculation des cultures cellulaires

Témoin Virus Témoin Cellule

Incubation des cultures cellulaires inoculées

0 0 0 + ++ +++ +++ +++ 0

Lecture de l'effet cytopathique (ECP) : le titre des anticorps neutralisants est de 40 (correspondant à la plus grande dilution du sérum protégeant encore la culture cellulaire)

JM Huraux nov 2006

— la réaction **ELISA** a pour elle d'être automatisable et de permettre la recherche soit des IgG, soit des IgM spécifiques d'un virus donné ;

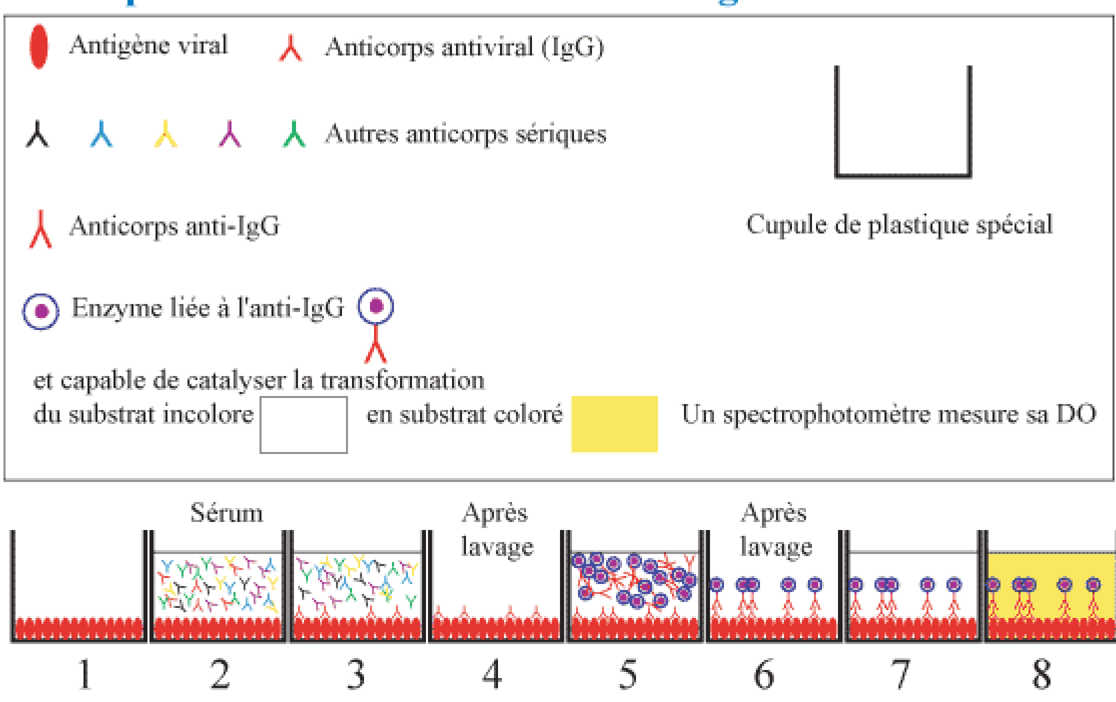


Techniques ELISA (*enzyme-linked immuno-sorbent assay*)

Principe :

Ces techniques (*assay*) ont diverses applications (recherche/quantification d'**antigènes ou d'anticorps** viraux) et diverses variantes, mais le mécanisme de base reste le même :
- une certaine qualité de **plastique est capable d'adsorber** (*sorbent*) anticorps ou antigène (*immuno-sorbent*), adsorption suffisamment forte pour résister au lavage.
- à **un antigène ou un anticorps peut être lié une enzyme** (*enzyme-linked*), enzyme catalysant la **transformation d'un substrat incolore en substrat coloré**.
- la coloration permet de déceler antigène ou anticorps et son intensité (mesurée en **densité optique** ou DO) en permet la quantification.

Exemple : recherche d'Ac antiviraux IgG dans un sérum



3 Fixation des IgG antivirales du sérum sur l'antigène viral
5 Fixation de l'anti-IgG sur les IgG antivirales
7 Adjonction du substrat de l'enzyme

Variantes :

Pour la **recherche/quantification d'antigène viral**, ce sont des anticorps antiviraux qui tapissent le fond de la cupule de plastique.
Les techniques les plus modernes sur automate utilisent un **ELISA en trois dimensions**, où la cupule plastique est remplacée par des **microbilles.**

JM Huraux novembre 2006

— la réaction d'immuno-empreinte ou **Western blot** est généralement utilisée comme confirmation d'une réaction de dépistage positif en ELISA. Elle analyse séparément les différents an-

ticorps produits vis-à-vis des différents composants antigéniques d'un virus donné ;

Caractérisation des ac anti-HIV par Western blot (Wb)

Un papier de nitrocellulose porte les divers antigènes viraux séparés par électrophorèse, ceux de poids moléculaire le plus bas migrant le plus loin (p18 en bas, gp160 en haut). La bandelette de papier, incolore, est mise en contact avec le sérum. La fixation des ac ant HIV éventuellement présents aux antigènes correspondants est visualisée par coloration avec, comme pour l'ELISA, un ac anti-IgG conjugué à une enzyme et le substrat ad hoc.

Core
p17 de matrice
p24 de capside
p7 de nucléocapside
Enveloppe
gp 41 transmenbranaire
gp 120 de surface
Protéase
RT/TI Transcriptase inverse
Intégrase
ARN
Membrane

Gènes : *gag*, *pol*, *env*

HIV-1: Env gp160, Env gp120, Pol p68, Gag p55, Env gp41, Gag p40, Pol p34, Gag p24/25, Gag p17

HIV-2: gp140, p36, p26, p16

- **Wb HIV-1 positif : les anticorps du patient marquent au moins 2 bandes correspondant à 2 des 3 glycoprotéines virales** (gp160, 120 ou 41) (sérums 2 et 3)
- **En cas d'anticorps marquant les bandes p24 et gp160 craindre une séroconversion** (sérum 1) et pratiquer test ag p24 et ARN VIH
- **Un ac anti-p24 isolé** (sérum 4). peut être
  - un début de séroconversion (tester ag p24 et ARN VIH)
  - une infection par HIV-2 (Wb HIV-2)
  - le plus souvent, un faux positif, sans autres marqueurs dans un 3e sérum
- Un test négatif (aucune bande) est à interpréter en fonction de la fenêtre du WB, et donc des **données cliniques, toujours indispensables**

T+ T- 1 2 3 T+ 4

gp160, gp120, p66, p55/p51, gp41, p40, p31, p24, p17

Témoin de réaction

A Gautheret, JM Huraux nov. 2006

— le **test au latex** où les particules, ici enrobées d'antigène viral, vont se trouver agglutinées par l'intermédiaire des anticorps viraux correspondants présents dans le sérum.

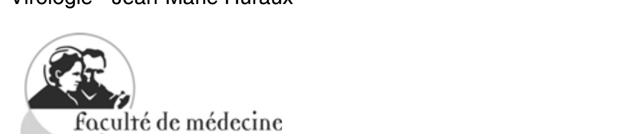


E.1.3.2 Que chercher par le diagnostic indirect ou sérodiagnostic ?

- Pour le **diagnostic d'une infection actuelle**, on recherche :
  - soit une **augmentation significative du titre des anticorps à l'examen de deux sérums**, le premier **précoce** prélevé le plus tôt possible, le deuxième **tardif** prélevé lors de la convalescence, tous deux **examinés simultanément au cours de la même manipulation** pour éviter toute erreur due à la variabilité intermanipulation.
  - soit la **présence d'IgM spécifiques** qui **théoriquement**, du fait de leur fugacité, signent, par leur seule présence, une **primo-infection en cours**. Ce n'est vrai que pour certaines infections virales aiguës telle que la rubéole ou l'hépatite A.
- La seule **présence d'IgG spécifiques** dans un sérum unique signifie **trace immunitaire de l'infection** mais **ne permet pas de dater cette infection**. En effet :
  - un **titre élevé ne signe pas une infection récente chez un individu donné**, tant est grande la variabilité individuelle de la réponse immunitaire humorale, en termes de rapidité, de niveau d'anticorps et de persistance. Le niveau des anticorps vis-à-vis d'un virus ne saurait être considéré comme une constante biologique, avec valeur normale et écart-type ;
  - cela étant, la seule présence d'IgG spécifiques dans un sérum constitue une **information suffisante** pour le praticien, **en cas d'infection chronique telle qu'une infection par HIV** (une telle personne, infectée, **peut transmettre l'HIV**, par rapport sexuel ou don de sang),
  - ou bien dans d'autres cas pour **déterminer si le patient est protégé vis-à-vis du virus correspondant** (titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 unités internationales par mL pour protéger vis-à-vis du virus de l'hépatite B),
  - encore que la politique actuelle en matière de vaccination contre l'hépatite B - ou contre la rubéole - soit de **vacciner sans contrôle préalable** de l'immunité : ce contrôle a alourdi la procédure, au point que certaines personnes ne sont pas allées jusqu'à la vaccination.

E.1.3.3 Limites du diagnostic indirect

Étant la détection d'une réponse immunitaire, il peut être **faussement négatif en cas d'immunodépression ou chez l'enfant jeune** du fait de son immaturité immunologique. Chez le nourrisson, **les anticorps maternels transmis faussent le résultat**
Le délai de mise en œuvre par l'organisme de la réponse immunitaire est généralement **incompatible avec un diagnostic en temps utile** pour la mise en route du traitement d'une infection aiguë, le résultat du sérodiagnostic parvenant à la convalescence.
Le sérodiagnostic peut être **faussement positif du fait de réactions croisées** entre les membres d'une même famille virale ou du fait que certains virus sont capables de déclencher par **stimulation polyclonale B** des réactions immunitaires très larges, non spécifiques, par exemple la sécrétion d'IgM rubéoliques au cours d'une infection à parvovirus B19.
Enfin, il ne renseigne que vis-à-vis du virus étudié, alors que l'isolement en culture, par exemple, est une technique plus polyvalente : bien des virus peuvent « pousser » en culture de cellules.



E.2 Rôle du praticien

Le choix des techniques du diagnostic direct ou du diagnostic indirect appartient au biologiste mais celui-ci a besoin d'être orienté par les renseignements cliniques fournis par le praticien et c'est à ce dernier que revient de mettre en œuvre les prélèvements nécessaires au diagnostic direct ou au diagnostic indirect.

E.2.1 Les prélèvements

Où, quand, comment, pourquoi faire ?

1. **Pour le diagnostic indirect**, ils sont relativement simples : c'est du sang ou du sérum, transportable à température ambiante, à raison d'un tube, ou de deux si l'on recherche une élévation significative du titre des anticorps.
2. **Les prélèvements pour diagnostic direct** sont plus divers et complexes. Indiquons seulement que :
   - en cas de **lésion accessible**, les prélèvements porteront à ce niveau (liquide céphalo-rachidien pour méningite, liquide de vésicule - avant toute application de topique -, frottis conjonctival pour conjonctivite, par exemple), **sinon** ils porteront au niveau de la porte d'**entrée du virus**, respiratoire (sécrétions nasopharyngées) ou digestive (selles) ou encore au niveau de la **voie d'excrétion** des virus (urine, selles), ou encore au niveau du sang (**virémie**) ;
   - pour les infections aiguës, en raison de la fugacité de la multiplication virale en pareil cas, les prélèvements sont à faire **au plus tôt**, sous peine d'être négatifs ;
   - pour la recherche des virus les plus fragiles par isolement en culture de cellules, il faudra **transporter** les prélèvements en évitant la perte de l'infectiosité du virus (l'inactivation) par la dessiccation ou la température ambiante (transport dans la glace, expression d'un éventuel écouvillon dans du milieu de transport liquide) ; la congélation à - 20°C est délétère pour la plupart des virus à enveloppe et toute congélation est à proscrire si l'on prévoit de faire un immunocytodiagnostic direct sur le prélèvement, dont les cellules doivent rester intactes.
   - les virus les plus dangereux exigent un **triple emballage de sécurité** des prélèvements,
   - les modalités précises des prélèvements variant en fonction du syndrome clinique et des techniques utilisables par le laboratoire, il faudra s'en remettre à des **protocoles** établis en concertation entre clinicien et virologiste.

E.2.2 Renseignements cliniques et interprétation des résultats

Le biologiste se doit d'interpréter ses résultats mais, comme pour le choix des techniques, ce n'est



possible que si le praticien lui a fourni des renseignements cliniques succincts mais précis : **motif** de la demande, principaux symptômes et **date de début des troubles**. Ainsi, un résultat négatif de dépistage des anticorps IgG anti-HIV par ELISA est-il pleinement rassurant si le patient n'a pas pris de risque dans les trois mois précédant l'examen. En revanche, avec une prise de risque dans les jours précédents, ce résultat est tout à fait compatible avec une primo-infection en cours par HIV, qui comporte un risque élevé de contagion par rapport sexuel ou par don du sang.
Après contamination par agent infectieux, de même qu'existe une période d'incubation avant l'apparition des signes cliniques, il existe pour tout examen virologique, direct ou indirect, une **fenêtre**, avant sa positivation.
Ainsi, un examen aussi simple et courant qu'un dépistage des anticorps IgG anti-HIV par ELISA est strictement ininterprétable sans la connaissance de son motif et de la chronologie des événements l'ayant éventuellement motivé. On ne saurait trop insister sur ce point.
Par ailleurs, l'interprétation d'un test diagnostique doit prendre en compte les paramètres classiques de tout signal que sont sa **sensibilité** [probabilité que le test soit positif chez les individus ayant (ou ayant eu) l'infection recherchée], sa **spécificité** [probabilité que le test soit négatif chez les individus n'ayant pas (ou n'ayant pas eu) l'infection recherchée], ses **valeurs prédictionnelles positive** [probabilité que l'individu ait (ou ait eu) l'infection si le test est positif] et **négative** [probabilité que l'individu n'ait pas (ou n'ait pas eu) l'infection si le test est négatif].

E.2.3 Indication des examens virologiques en pratique médicale

- Ils sont utiles pour **la personne elle-même** quand il s'agit de confirmer le diagnostic d'une infection potentiellement grave (même si le traitement spécifique antiviral doit être mis en route en urgence, sans attendre le résultat des examens virologiques).
- Ils sont utiles en cas d'infection bénigne quand dans **l'entourage** se trouvent des personnes susceptibles de développer, elles, une infection grave (diagnostic d'une éruption ressemblant de près ou de loin à la rubéole dans l'entourage d'une femme enceinte non vaccinée et susceptible de transmettre à l'enfant à naître une rubéole congénitale ; diagnostic d'une éruption vésiculeuse pouvant être due au virus de la varicelle et du zona dans l'entourage d'un enfant immunodéprimé, susceptible de développer une varicelle maligne).
- Un diagnostic virologique rapide par un test simple peut **éviter un traitement coûteux par antibiotiques**, pour une méningite à entérovirus (PCR sur le LCR), pour une diarrhée à rotavirus (ELISA ou test au latex sur les selles), pour une grippe ou une infection respiratoire à virus RS (« savonnettes » spécifiques de ces virus sur les sécrétions nasales).
- Il est des **indications d'intérêt collectif** : épidémies (isoler des virus de la grippe, même au cours de cas bénins, sans attendre la survenue de cas mortels, est nécessaire à la préparation des vaccins), études scientifiques visant à l'amélioration des connaissances en matière de diagnostic, pronostic, physiopathologie, traitement curatif ou préventif (la publication de telles études suppose un diagnostic virologique confirmé par le laboratoire).

E.3 Quantification de la virémie, « seuil d'intervention » et « traitement anticipé » (*preemptive*)

Dans certains cas, la mise en évidence de l'infection virale ne suffit pas au praticien. **Avec certains virus lymphotropes donnant une infection latente, il est tout à fait banal de trouver des génomes viraux dans le sang** (la plupart des adultes bien portants ont de l'ordre de un génome de virus EBV par million de lymphocytes sanguins circulants). On est donc conduit, dans certaines circonstances, à **quantifier le virus dans le sang**, et l'une des techniques les plus performantes est la quantification du génome viral par PCR en temps réel sur le sang.

PCR

La PCR (*polymerase chain reaction*) amplifie considérablement le nombre de copies d'une séquence d'ADN spécifique (amplicon) par une répétition de cycles thermiques faisant intervenir une paire d'amorces sens et anti-sens et une ADN polymérase résistant à haute température. La PCR en temps réel étudie la cinétique de la réaction grâce à une sonde émettant une fluorescence lors de l'amplification de l'amplicon (le fluorochrome est écarté d'un "extincteur" par l'ADN polymérase). De la cinétique (c'est à dire du 1er cycle donnant une fluorescence) on déduit la quantité d'amplicons (copies) présents au départ dans le prélèvement.

Déshybridation initiale des brins d'ADN 95°C

Amorces

ADN polymérase

Appariement des amorces 56 - 64°C

Déshybridation des brins d'ADN 95°C

Les variations de température sont obtenues dans un **thermocycleur**

Synthèse/élongation 72°C

PCR en temps réel

Fluorochrome (*reporter*)

Extincteur (*quencher*)

L'ADN polymérase a aussi une activité exonucléase sur la sonde

Pour émettre, le fluorochrome doit être éloigné de l'extincteur

Fluorescence (mesurée en continu)

Plus il y a de copies dans l'échantillon, plus tôt elle apparaît.

7.10^6 · 7.10^5 · 7.10^4 · 7.10^3 · 7.10^2 · 7 · 7.10 · ≤0.7

0 5 20 25 30 35 40 45 n° du cycle

Ici la fluorescence est décelable dès le 20e cycle pour l'échantillon à 7.10^6 copies, au 33e cycle pour celui à 70 copies, au 37e pour celui à 7 copies.
Pour "0.7 copies" ou aucune, pas de fluorescence au terme de 40-45 cycles (nombre habituel de cycles pour une PCR).

JM Huraux nov 2006

Ainsi, on détermine, chez les **sujets immunodéprimés** (greffés de moelle ou d'organe solide, par



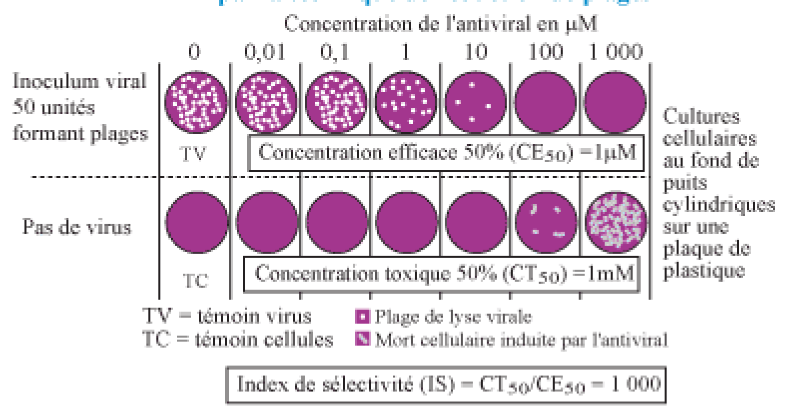
exemple), un seuil de virémie (un certain **nombre de copies de génome EBV par mL de sang** ou million de lymphocytes sanguins circulants) au-delà duquel l'EBV, latent dans l'organisme, risque fort de déclencher un lymphome malin. Ainsi, au-delà de ce seuil de virémie, on va prendre des mesures thérapeutiques pour tenter d'éviter l'apparition de ce lymphome : alléger, autant que faire se peut, le traitement anti-rejet de greffe, discuter une immunothérapie par anticorps monoclonal visant à limiter la prolifération lymphoblastique. On parle donc de « seuil d'intervention ».
Vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV), autre virus latent, capable de déclencher une pneumonie mortelle chez ce même type de malades, le franchissement en virémie du seuil d'intervention déclenche un traitement antiviral anti-CMV, dit **traitement anticipé** (*preemptive* en anglais). Même attitude vis-à-vis des **adénovirus** chez les **greffés de moelle**.

E.4 Suivi des traitements antiviraux

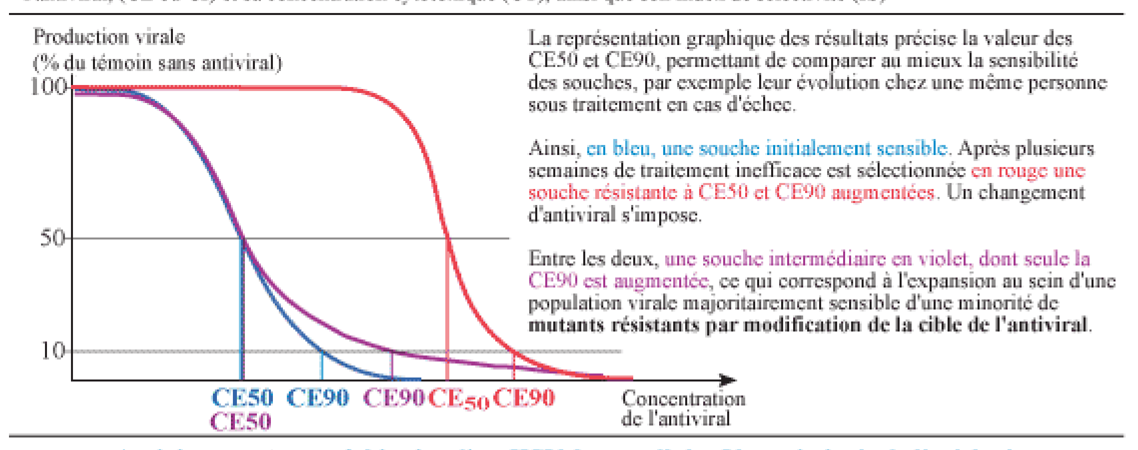
1. **La quantification virale** est également un moyen de suivre l'effet de certains traitements antiviraux. Ainsi, on attend du traitement anti-HIV qu'il diminue la quantité de virus présent dans le sang, jusqu'à, si possible, le rendre indécelable en PCR.
   En l'absence d'une telle réponse, en cas « **d'échappement au traitement** », on doit revoir le traitement : chercher si le patient prend bien les médicaments prescrits (observance, à vérifier si besoin par le dosage de l'antiviral dans le sang), et si tel est le cas, rechercher l'émergence de virus résistant aux antiviraux prescrits, ce qui obligerait à modifier le traitement anti-HIV.
2. **Test génotypique de résistance**. Disposant de près de 20 médicaments antiviraux contre l'HIV, on détermine vis-à-vis desquels le virus du malade, par sélection de mutants, est devenu résistant, et vis-à-vis desquels il reste sensible, pour composer une 2e ligne de traitement. On cherche donc les **mutations de résistance** dans les **gènes codant la cible des antiviraux** contre l'HIV, gène de la transcriptase inverse et gène de la protéase. La constellation de mutations de résistance indique les antiviraux auxquels l'HIV du patient est devenu résistant et ceux auxquels il reste sensible. Le **séquençage** de ces gènes de l'HIV est entré dans la pratique courante, grâce à des **automates** dont disposent dans nos pays les laboratoires de virologie médicale.
3. **Test phénotypique de résistance**.



Détermination de la sensibilité d'un virus à un antiviral en culture de cellule par la technique de réduction de plages

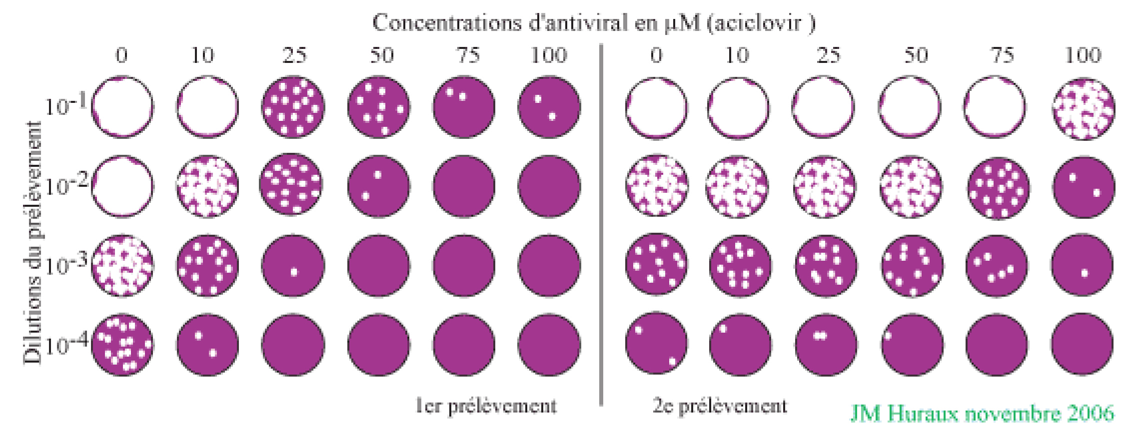


Le virus est cultivé sous quantité croissante d'antiviral avec, pour la technique de réduction de plages, un milieu gélifié. Le gel empêche la diffusion du virus dans le milieu et cantonne l'ECP autour de la cellule initialement infectée par chacun des virus infectants de l'inoculum. Cela donne des plages de lyse virale. Après quelques jours, les cultures cellulaires sont colorées et les plages virales incolores sont comptables à l'oeil nu. On détermine la concentration efficace ou inhibitrice de l'antiviral, (CE ou CI) et sa concentration cytotoxique (CT), ainsi que son index de sélectivité (IS)



Antivirogramme en échiquier d'un HSV-2 sur cellules Vero vis-à-vis de l'aciclovir

Pour un rendu rapide de CE50 CE90 au clinicien, l'antivirogramme en échiquier étudie directement des dilutions du prélèvement sans isolement préalable ni titrage en culture. Ici, au cours d'un herpès chez une personne immunodéprimée tardivement traitée par aciclovir, une résistance virale par sélection de mutant est apparue entre le 1er et le 2e prélèvement.



C'est la mesure de la concentration inhibitrice ou efficace 50 % (**CI** ou **CE50**) ou de la concentration inhibitrice ou efficace 90 % (**CI** ou **CE90**) d'un antiviral vis-à-vis d'un virus donné, **en culture de cellules *in vitro***, pour déterminer si ce virus est sensible ou résistant à cet

antiviral (analogie avec la CMI en bactériologie). Pour cela, on ajoute à une série de cultures de cellules *in vitro*, infectées par un inoculum viral fixe, des concentrations croissantes d'antiviral, puis l'on détermine, au bout de quelques jours d'incubation des cultures à 37°C, les quantités de virus produites sous ces différentes concentrations d'antiviral, et on les compare à celle produite par une culture témoin, infectée mais laissée sans antiviral. CI50 et CI90 sont les concentrations réduisant respectivement de 50 % et de 90 % la production virale par rapport au témoin. On parle de virus résistant quand ces valeurs sont « significativement augmentées » par rapport à un virus de référence normal, sensible (significativement augmentées voulant dire, non sans quelque arbitraire, x 3 ou x 5, selon les cas).

4. **Que choisir ?** Pour l'HIV, l'approche par test phénotypique de résistance est impraticable, vu le nombre d'antiviraux à tester, la lourdeur des manipulations de ce virus en culture de cellules *in vitro*, contrastant avec la relative facilité du séquençage des gènes viraux, relativement courts, impliqués dans la résistance, transcriptase inverse et protéase (régions de 700 et 300 nucléotides, respectivement). A l'inverse, pour un virus comme celui de l'herpès simplex (HSV-1 ou HSV-2), l'approche par test génotypique de résistance est plus difficile, vu la longueur des gènes de l'ADN polymérase ou de la thymidine kinase (de l'ordre de 3000 et 1000 nucléotides, respectivement), contrastant avec la facilité de la manipulation de ce virus en culture de cellules *in vitro*, et le nombre réduit d'antiviraux à tester (2 ou 3).

E.5 Conclusion

Ainsi, des examens de complexité diverse, choisis en fonctions des techniques disponibles et des renseignements cliniques, donc par **concertation permanente entre praticien et virologiste**, et effectués au bon moment, concourent au diagnostic, au traitement et à la prévention des infections virales.

Annexe F

Recommandations de traitement pour hépatite chronique

HBV

But : éviter cirrhose et cancer du foie, par une **réduction** durable de la réplication virale.
Indication : une virémie élevée (ADN ≥ 10^5 copies/mL), avec un certain degré d'altération de l'histologie hépatique se traduisant par un taux d'ALT ≥ 2N et associant fibrose (F ≥ 2, sur un score allant de 0 à 4) et activité nécro-inflammatoire (A ≥ 2, sur un score de 0 à 3), établi par biopsie hépatique ou plus simplement par fibrotest (équation prenant en compte divers marqueurs sériques, dont les ALT) et/ou FibroScan®.
Critère de succès : l'élimination de l'agHBs, souhaitable, est rare, et l'éradication de la réplication virale hors de portée. On se contente de la disparition de l'agHBe (quand il préexistait au traitement) et surtout d'une réduction de la virémie (ADN indécelable, sinon < 10^4 copies/mL, le seuil de mise sous traitement étant 10^5 copies/mL).
Deux catégories de médicaments sont utilisables :
1/ l'interféron-α (couplé à une molécule de polyéthylène glycol : **PEG-IFN**), à action immunostimulante et antivirale, pour une durée de 6 mois à un an
2/ des **analogues de nucléosides** (dont la **3TC**, et la FTC, dérivé fluoré de la 3TC) **ou de nucléotides** (l'**adéfovir** sous sa forme dipivoxyl, et depuis peu le ténofovir), à action antivirale, pour une durée indéterminée. La monothérapie par 3TC sélectionne inévitablement des virus résistants, mais encore sensibles aux analogues de nucléotides.
On choisit souvent en première intention entre PEG-IFN ou 3TC ou adéfovir. Une bithérapie aurait une certaine logique (PEG-IFN + analogue de nucléosi/tide ou deux analogues de nucléosi/tide. Ces analogues de nucléosi/tide anti-HBV ont aussi une action anti-HIV.

HCV

But : éviter cirrhose et cancer du foie, par une **éradication** durable de la réplication virale.
Indication : une virémie, quelle qu'en soit le niveau (test ARN qualitatif +), avec un certain degré d'altération de l'histologie hépatique associant fibrose (F ≥ 2, sur un score allant de 0 à 4) et activité nécro-inflammatoire (A ≥ 2, sur un score allant de 0 à 3).
Critère de succès : indétectabilité durable de la virémie, au delà du traitement (test ARN qualitatif).
Bithérapie par PEG-IFN + ribavirine (analogue distant de nucléoside, à activité comple-



xe, antivirale et immuno-modulatrice), pour soit 6 mois, soit un an (selon que l'HCV est soit de génotype 2 ou 3, soit de génotype 1, moins sensible au traitement). Le succès du traitement est annoncé par une baisse précoce de la virémie (chute de l'ARN de 2 $\log_{10}$ sur les 3 1ers mois de traitement) et obtenu pour 40 % des hépatites C par génotype 1, 80 % des hépatites C par génotype 2 ou 3.

Conclusion

Le traitement de l'hépatite B chronique est moins consensuel que celui de l'hépatite C chronique, et il ne peut prétendre débarrasser le patient de l'infection. Raison supplémentaire à la généralisation de la vaccination contre l'HBV, qui vise légitimement à éradiquer l'infection au niveau planétaire.

Ne pas oublier de rechercher une infection mixte, HBV+HDV ou HBV/HCV+HIV, qui pourrait changer les modalités du traitement.



Annexe G

Vingt ans après

Editorial du n° d’octobre 2003 de la revue **Virologie**. JM Huraux

Ce début d’année, qui marque le 20e anniversaire de la découverte du virus du SIDA, est une excellente occasion pour tenter d’établir un bilan des acquis et des espoirs de la virologie, particulièrement dans ses applications médicales.
Ce sont en effet deux publications de l’année 1983 qui ont signalé le premier isolement du virus de l’immunodéficience humaine, sous le nom de LAV, pour *lymphadenopathy-associated virus*. Ces publications dans Science et dans Antibiotic and Chemotherapy avaient pour signataire en première position Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann, respectivement, tous deux du laboratoire de Luc Montagnier à l’Institut Pasteur de Paris. Cet isolement était l’aboutissement des travaux d’un groupe de réflexion multidisciplinaire, associant cliniciens, virologistes et immunologistes. Dès lors, la pratique de la virologie connût une impulsion sans précédent. De solides acquisitions l’y avait assurément préparée avec, parmi les plus récentes, la mise en place du diagnostic rapide des infections respiratoires ou de l’encéphalite herpétique, les premiers succès de la chimiothérapie antivirale par l’usage de l’adénine arabinoside puis de l’aciclovir dans des infections létales à herpèsvirus. Sur un plan fondamental, la détermination de la séquence complète du génome d’un virus-phare tel que le SV40 avait ouvert la voie à une compréhension approfondie de la réplication et de la cancérogenèse virale.
Un des effets immédiats de la découverte du VIH fut d’introduire la rétrovirologie dans la pratique de bien des laboratoires de virologie médicale, les enrichissant en aptitudes techniques jusqu’alors peu répandues : la manipulation de culture de cellules en suspension pour isolement de virus lymphotropes, la détection de la transcriptase inverse, le travail en conditions de sécurité renforcée (laboratoires L2 ou L3). La gravité de l’infection et de son diagnostic obligea à faire passer dans la pratique des tests des notions classiques mais souvent négligées, comme les valeurs prédictionnelles positive ou négative, les contrôles de qualité, la confidentialité des résultats, l’accompagnement psychologique de leur rendu.
Parallèlement, la pratique des essais thérapeutiques s’est trouvée transformée par l’instauration d’une véritable collaboration entre cliniciens, biologistes et méthodologistes tout au long du processus, par la contribution des associations de malades, cela à l’échelle nationale ou internationale et avec le soutien d’organismes comme les ACTG (*AIDS clinical trial groups*) aux Etats-Unis, le MRC (*medical research council*) en Grande Bretagne, l’ANRS (agence nationale de recherche sur le SIDA) en France. Cette rigueur scientifique et ce respect des patients sont apparus très réconfortants aux virologistes qui, à l’aube de la chimiothérapie antivirale, avaient eu à lutter - au sein de la commission du médicament dirigée par Marcel Legrain - contre la promotion, par des essais cliniques inqualifiables, d’antiviraux aussi improbables que le virustat, l’assur, le neutravir… vieux souvenirs.
Chemin faisant, des notions classiques qui n’intéressaient qu’une recherche d’amont sont passées



dans la pratique clinique : la quantification virale, rendue accessible par la PCR et ses variantes, la détermination des mutations de résistance aux antiviraux grâce à l'utilisation d'automates de séquençage, la variabilité des virus allant jusqu'à des quasi-espèces au sein de chaque individu, toutes notions s'appliquant à d'autres virus que le VIH.
De fait, les avancées obtenues dans le domaine du VIH ont profité à l'étude d'autres virus, dont certains fort préoccupants en santé publique. Ce fût ainsi, pour le virus de l'hépatite B, la découverte de l'intervention d'une transcriptase inverse dans sa réplication et, par là, de sa sensibilité à certains antiviraux actifs sur le VIH, le revers de la médaille étant la variabilité génétique importante de ce virus à ADN et ses conséquences : sélection de mutants résistant aux antiviraux, de mutants préC, de mutants S, ces derniers à prendre sans doute en compte pour mener à son terme la campagne d'éradication de ce virus par la vaccination universelle.
Sur un plan fondamental, grâce aux investissements en faveur du VIH, des progrès décisifs ont été obtenus dans l'étude des interactions entre virus et cellules, avec l'analyse systématique des partenaires cellulaires des différentes structures virales ou étapes de la réplication virale. La compréhension des cascades de signalisation ou des mécanismes d'adressage intracellulaires, et de leurs altérations par les virus, s'en est accrue. Il n'est jusqu'à l'étude des antirétroviraux et de leurs effets secondaires qui n'ait contribué à approfondir nos connaissances sur la mitochondrie. Le défi toujours ouvert de la vaccination contre le VIH - puis celui de la vaccination contre le virus de l'hépatite C - a constitué un stimulant sans pareil pour l'immunologie, en particulier l'immunologie cellulaire et l'immunologie des muqueuses. D'ailleurs, d'autres virus restent, comme le VIH, en attente d'un vaccin : le virus respiratoire syncytial et tout particulièrement le cytomégalovirus humain, dont on a pu, ces derniers temps, déterminer comment, par un mécanisme de « piratage » de gènes cellulaires, ce compagnon de l'odyssée de l'espèce humaine a trouvé le moyen d'échapper à nos défenses immunitaires, et à ce jour à nos recherches d'un vaccin efficace.
Cela étant, on peut se demander si les importants investissements consentis en faveur du VIH n'ont pas nuis à d'autres secteurs de la virologie. La réponse est oui, inévitablement, les ressources de notre pays n'étant pas illimitées, en matière de crédits de fonctionnement, d'équipement et, plus significatif encore, de postes. Ainsi, l'étude de certains virus moins dangereux - pour les pays riches - trouve assurément moins de doctorants et de post-doctorants qu'on pourrait le souhaiter. Ce principe de réalité accepté au nom de la santé publique, il reste à reconnaître, toujours au nom de la santé publique, que 1/ des éléments décisifs pour la lutte contre les virus les plus dangereux pour l'humanité peuvent résulter de l'étude « désintéressée » de virus infectant les animaux inférieurs, les plantes, les bactéries, voire les ordinateurs 2/ que, dans l'ignorance où nous sommes des capacités d'expansion ou de rebond de certaines infections virales apparemment contrôlées, il est souhaitable de maintenir certaines capacités d'expertise, chaque virus ayant ses particularités, dans le domaine de la théorie comme de la pratique. L'actualité de la variole et de la fièvre aphteuse nous l'a rappelé, tandis que l'apparition du syndrome respiratoire sévère confirme que toute famille virale est digne d'intérêt.
D'une façon générale, le maintien d'une diversité des compétences en virologie est le garant d'un bon choix des stratégies, tant pour la recherche d'amont que pour les applications médicales. Les avancées extraordinaires de la virologie moléculaire, qui a permis la caractérisation tant attendue du virus de l'hépatite C, ne dispensent pas de la mise au point de systèmes de culture *in vitro* et d'une amélioration des modèles animaux. On peut noter qu'à l'époque où, par la force des choses, la détection des virus reposait sur l'isolement des virus en culture de cellules, les virologistes se voyaient rappeler journellement le pouvoir cytopathique des virus et, par exemple, n'ignoraient pas l'effet cellulo-détachant, indépendant de toute réplication virale, des fortes concentrations d'adé-

novirus qui ont pu être utilisées imprudemment dans certains essais de thérapie génique [mort de l'étudiant Jesse Gelsinger, Philadelphie, USA, 1999]

Tout en reconnaissant l'apport déterminant des techniques moléculaires, bientôt de biopuces, il importe de ne pas perdre de vue la spécificité des virus, agents infectieux interférant de façon particulièrement intime avec leur hôte. Le test du RVA (*recombinant virus assay*) s'affranchissant de l'isolement en cultures de cellules constitue, certes, un grand progrès en termes de praticabilité pour l'étude de la sensibilité de certains virus aux antiviraux (les virus difficilement isolables), mais, à se centrer trop exclusivement sur le gène cible de l'antiviral, ce test moléculaire néglige les interactions de la totalité du génome avec l'ensemble de la cellule. La synthèse chimique du poliovirus par l'équipe de E. Wimmer, exploit spectaculaire, n'a pas pour autant résolu certains problèmes encore posés par le pouvoir pathogène de ce virus, comme le mécanisme du syndrome post-poliomyélitique ou, plus préoccupant en phase de prééradication, les capacités de recombinaison des poliovirus vaccinaux avec les autres entérovirus.

Enfin, un dernier élément a, naturellement, marqué l'évolution de la virologie durant ces 20 dernières années, le facteur humain et ses ambivalences. Sur le versant sombre, ce fût la sous-estimation de la contamination des donneurs de sang par le VIH, ce drame ayant, par contre coup, conduit à des applications irrationnelles du principe de précaution. La plus délétère fût assurément, chez nous, la remise en question du programme d'éradication du virus de l'hépatite B sous prétexte d'un risque non démontré de sclérose en plaques induit par la vaccination, alors que la France compte plusieurs centaines de morts du fait de ce virus et que sa politique de santé influence, en bien comme en mal, celle de pays francophones de haute endémicité.

Ce fût aussi l'irresponsabilité de virologistes dévoyés répliquant à la tonne le virus de la variole[1] pour en proposer au plus offrant, obligeant la communauté à s'investir à nouveau dans l'étude d'une maladie virale éradiquée.

Il a fallut par ailleurs gérer le goût du paradoxe d'un de nos plus brillants spécialistes de l'oncogenèse virale[2], niant contre toute évidence le pouvoir pathogène du VIH. Cet amour de la controverse a malheureusement rejoint l'intégrisme de certains religieux hostiles à l'usage du préservatif, pour encourager à l'inaction vis-à-vis du SIDA et contribuer à l'hécatombe dans le sud de l'Afrique.

Quant au *strugle for life*, irremplaçable moteur du progrès scientifique, il n'a pas toujours été mené suivant les lois de la chevalerie. L'une de ses manifestations, fort médiatisée mais sans mort d'homme, la controverse Luc Montagnier versus Robert Gallo sur l'antériorité de la découverte du VIH a toutefois pu être arbitrée comme on sait, grâce au séquençage du génome de leur champion respectif, LAV *versus* HTLV-III, la chronologie du *Medline* n'ayant, curieusement, pas été jugée suffisamment convaincante. Espérons que l'injonction *publish or perish et l'hybris* de l'homme de science (qui nous a déjà valu un virus informatique du même nom) ne conduiront pas certains à des manipulations hâtives dans des conditions de sécurité médiocres sur des virus dangereux, attirant sur l'humanité la vengeance des dieux. Incidemment, faut-il vraiment, par les temps qui courent, s'acharner à déterrer le virus de la grippe espagnole qui a réussi à tuer plus de monde que nos glorieux massacres de 14-18 ?

Ne sombrons pas dans le pessimisme car, sur le versant positif, que d'initiatives humaines encourageantes depuis ces 20 dernières années. Par exemple, il n'est guère d'équipe de virologie qui n'ait investi dans la coopération entre le Nord et le Sud, dans le domaine médical mais aussi dans la recherche d'amont. Ainsi se sont créées des solidarités nouvelles, soit à l'échelle des continents

1. au centre Vector, près de Novosibirsk
2. Peter Duesberg



par de vastes programmes internationaux, soit à une échelle plus modeste par des actions ponctuelles, destinées à faire tache d'huile. Dans cet élan, certaines firmes pharmaceutiques, à l'opposé de la terrible *ThreeBees* de la fiction de John Le Carré, ont réalisé assez tôt que la mise à disposition de médicaments antiviraux génériques au profit de populations démunies, sous contrôle d'autorités sanitaires locales honnêtes et efficaces, ne nuisait pas à la recherche de nouvelles molécules. Le goût d'initiatives à visée humanitaire dans la lutte contre les maladies infectieuses ne date certes pas de la découverte du VIH mais ce genre d'initiative a incontestablement bénéficié dès lors d'une multidisciplinarité inhabituelle, impliquant, aux côtés des virologistes et des cliniciens, des experts en méthodologie, en biomathématiques, ou même en sciences sociales.

En conclusion, pourquoi ne pas dire qu'au sein de la communauté scientifique les virologistes ont dans leur ensemble, ces dernières années, contribué à la marche du monde vers une meilleure compréhension de la complexité des phénomènes biologiques mais aussi vers une plus grande ouverture d'esprit et de cœur vis-à-vis de différents composants de notre société, homosexuels, usagers de drogues, prostitué(e)s, citoyens du Tiers Monde, en lutte pour leur dignité.

Enfin, affranchissons nous du respect des bonnes manières et proclamons fièrement que la naissance en Francophonie, il y a 6 ans, de la jeune revue **Virologie** a été un événement merveilleux : loin des *scoops* et des luttes d'influence agitant les journaux scientifiques à indice de notoriété (*impact factor*) écrasant, cette revue originale a su cultiver en nous, avec la *constance du jardinier*, l'amour de tous les virus, de l'homme à son ordinateur, en passant par l'éléphant, l'huître, le pétunia ou le *freezia*. Souhaitons-lui une adolescence radieuse.

Notes personnelles




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Annexe H

Évaluation de l’enseignement de la virologie. Année 2007

À découper et remettre soit à la loge du 91 pour les Prs Agut et Huraux, soit aux Maîtres de conférences à la fin des TP-ED.
Merci de prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire de façon individuelle. L’évaluation et les critiques constructives de la part des étudiants vis-à-vis de leur enseignement jouent un rôle important pour améliorer celui-ci dans l’intérêt de tous.

Les cours magistraux

Vous avez assisté à A : presque tous les cours B : environ la moitié des cours C : deux ou trois cours* D : aucun cours*.

Globalement : A (ça va bien) B (ça peut aller) C (ça ne va pas)

Citez les deux meilleurs cours...

les deux moins bons...

Que faut-il changer (points faibles) ?...

....

Que faut-il conserver (points forts) ?...

Y a-t-il un sujet que vous auriez aimé voir traiter et qui ne l'a pas été ? Lequel ?

....

*Commentaires généraux...

....

Le polycopié

Globalement : A (ça va bien) B (ça peut aller) C (ça ne va pas)

Citez les deux meilleurs cours...

les deux moins bons...

Que faut-il changer (points faibles) ?...

....

Que faut-il conserver (points forts) ?...

....

Y a-t-il un sujet que vous auriez aimé voir traiter et qui ne l'a pas été ? Lequel ?

....

Commentaires généraux :...

....

Les TP-ED

Globalement : A (ça va bien) B (ça peut aller) C (ça ne va pas)

Citez les deux meilleurs TP-ED...

les deux moins bons...

Que faut-il changer (points faibles) ?...

....

Que faut-il conserver (points forts) ?...

....

Y a-t-il un sujet que vous auriez aimé voir traiter et qui ne l'a pas été ? Lequel ?

....

Commentaires généraux :...

....

Annexe I

Remerciements

La composition de ce polycopié doit beaucoup au travail de Mmes Marie-Christine PAPUCHON, Isabelle COUSIN-BLANCHARD, Sylvie LETOFFE, Virginie RUBI, Cédrine FAURE, Pierre VOUJON et de mon professeur d'anglais Andrew SHERWOOD. Que chacun(e) en soit remercié(e).

Les auteurs sont très redevables à Vincent MORICE, Myrtha FLEURANTIN, Dominique HASBOUN et Guy RICHART, du laboratoire de pédagogie et multimédia de la faculté de Médecine Pierre et Marie Curie pour la mise sur internet de ce cours.